

**Aus der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz:
Abteilung für Hämatologie
Leiter der Abteilung: Prof. Dr. med. J. Fischer**

MORBUS GAUCHER

**UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DES ERWACHSENEN-TYPS UND DER KASUISTIK
VON ZWEI KRANKHEITSFÄLLEN
DER ADULTEN KRANKHEITSFORM**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

Den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

EDWARD GEORGI
aus Jesser / Syrien

Mainz 1976

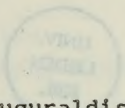
Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz:

Abteilung für Hämatologie

Leiter der Abteilung : Prof. Dr. med. J. Fischer

Morbus Gaucher

unter besonderer Berücksichtigung des Erwachsenen-Typs
und der Kasuistik von zwei Krankheitsfällen der adulten
Krankheitsform.



Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Edward Georgi
aus Jesser / Syrien

Mainz 1976

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. med. E. Straub

1. Gutachter : Prof. Dr. med. J. Fischer

2. Gutachter : Prof. Dr. med. A. Schäfer



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literaturübersicht	3
A. Analytische Übersicht über 135 Fälle von Morbus Gaucher bei Erwachsenen (Tab. I)	3
B. Häufigkeit	3
C. Altersverteilung	6
D. Geschlechtsverteilung	7
E. Heredität	9
F. Rassenverteilung	12
G. Klinische Symptomatologie	13
1. Klinische Symptome	
2. Diagnose	
3. Differentialdiagnose	
H. Organmanifestation	16
1. Milz	16
a) Gewicht	
b) Formvarianten	
c) Makroskopische Veränderungen	
d) Histologische Veränderungen	
2. Leber	20
a) Gewicht	
b) Makroskopische Läsionen	
c) Histologische Veränderungen	
3. Lymphknoten	24
a) Periphere Lymphknoten	
b) "Innere" Lymphknoten	
c) Histologische Veränderungen	
4. Haut	27
5. Auge	28
6. Skelett	30
7. Nervensystem	36
a) Neurologische Symptome beim Kind	
b) Neurologische Symptome beim Erwachsenen	
8. Lunge	38
9. Niere	39

10. Nebenniere	39
11. Blut	39
a) Hämogramm	40
aa) Erythrozyten	
ab) Leukozyten	
ac) Thrombozyten	
b) Sonstige Laboratoriumsbefunde	43
ba) Lipide im Serum	
bb) Blutsenkungsgeschwindigkeit und Serumproteine	
bc) Enzyme	
bd) Gerinnungsstörungen	
12. Knochenmark	47
J. Pathogenese	47
1. Gaucher-Substanz	50
2. Gaucher-Zelle	51
K. Gravidität bei Morbus Gaucher	53
L. Therapie	54
1. Konservative Therapie	54
2. Operative Therapie	55
M. Prognose	59
III. Eigene Kasuistik	60
1. Patient Ung., R.	60
2. Patient Wir., R.	78
IV. Diskussion und Zusammenfassung	87

I. Einleitung

Die Gaucher'sche Krankheit

(Synonyma: Morbus Gaucher-Schlagenhauser,
Primäre idiopathische Splenomegalie,
großzellige lipoide Splenomegalie,
Cerebrosidspeicherkrankheit, cerebrosidzellige
Lipoidose,
Lipoidhistiozytose vom Kerasintyp, Glucocerebro-
sidose)

ist eine relativ selten vorkommende Störung des Lipoidstoff-
wechsels, die durch Ablagerung von Glucocerebrosid in den Zellen
des retikulo-histiozytären Systems gekennzeichnet ist.

Die angeborene Erkrankung kann sich klinisch in jedem Alter
manifestieren. Von der akuten, bereits im frühen Kindesalter
in Erscheinung tretenden, vorwiegend durch neurologische
Symptome charakterisierten und rasch zum Tode führenden Ver-
laufsform ist der chronische Krankheitstyp (65, 172) abzugren-
zen. Bei dem chronischen Verlaufstyp, wie er sowohl beim Kind,
als auch beim Erwachsenen vorkommt, unterscheidet Pick (141)
zwischen einer viszeralen (hepatosplenomegalen) und einer ossä-
ren Form.

Die Krankheit wurde von Philipp Charles Ernest Gaucher im Jahre
1882 in seiner Dissertation erstmals als "Epithelioma primitif
de la rate" beschrieben (x) und als maligne Tumorerkrankung

(x) loc. cit. Pick (140)

gedeutet. Aber bereits 1900 hat Bovaird (x) die Neoplasmanatur des Prozesses abgelehnt und die Erkrankung als eine Endothelhyperplasie in Milz, Leber und Lymphknoten gewertet. Von Schlagenhauer (165) wurde die Krankheit im Jahre 1907 als eine systematisierte Erkrankung der lymphatisch-hämopoetischen Organe angesprochen; den Ursprung der Gaucher-Zellen sah er in den Zellen des retikulären Stützgewebes. Das Auftreten von Speicherezellen (Gaucher-Zellen) führte Marchand (116) schon 1907 auf die intrazelluläre Ablagerung einer "fremdartigen" Substanz zurück.

Einen ersten Einblick in die Pathogenese der Thesaurismose geben die Arbeiten von Mandelbaum und Downey (110), die den Versuch unternahmen, die in den Gaucher-Zellen gespeicherte Substanz chemisch zu definieren. 1924 konnten Lieb (103) und Epstein (50) darauf hinweisen, daß es sich bei der Ablagerung in den Gaucher-Zellen um Cerebrosid-Kerasin handelt. Nachdem Klenk (78) 1941 in den Gaucher-Zellen Glucocerebrosid nachgewiesen hatte, stellten Geddes und Moore (64) fest, daß die Milz von Gaucher-Kranken überwiegend Glucocerebrosid enthält. Bestätigt wurde dieser Befund durch Kaiser und Heinrich (89) 1968, deren chemische Analysen ebenfalls zeigten, daß es sich bei der Gaucher-Substanz überwiegend um Glucocerebrosid handelt. Ursache der Cerebrosidanhäufung ist der gestörte enzymatische Abbau infolge Mangel an Glucocerebrosidase (19).

(x) loc. cit. Pick (140)

In der vorliegenden Arbeit soll die in der Literatur mitgeteilte Symptomatologie des adulten Typs des Morbus Gaucher den Befunden von zwei eigenen Krankheitsbeobachtungen gegenübergestellt werden, wobei insbesondere die Auswirkung der in beiden Fällen durchgeführten Splenektomie zur Diskussion steht.

II. Literaturübersicht

A. Analytische Übersicht über 135 Fälle von Morbus Gaucher bei Erwachsenen

133 Fälle der Literatur und 2 eigene Beobachtungen von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher sind in der Tab. I aufgeführt. Die Einzelmerkmale (Alter, Geschlecht, Abstammung, familiäre Belastung usw.) werden später in den betreffenden Abschnitten diskutiert.

B. Häufigkeit

Die Gaucher'sche Krankheit ist ein relativ seltenes Leiden. Von der Erstbeschreibung im Jahre 1882 bis 1926 fand von Pick (140) in der Literatur Berichte über 39 Fälle. 1950 legte Thannhauser (176) eine Statistik über 200 Fälle vor, und bis 1953 finden sich in der Literatur Veröffentlichungen über etwa 250 Fälle (Fried, 61), wobei es sich sowohl um juvenile als auch adulte Formen der Erkrankung handelt. Fried (61) unternahm als erster den Versuch einer Häufigkeitsberechnung bei der Bevölkerung von Jerusalem, wo im Jahre 1957 62000 Aschkenasim lebten. In dieser Bevölkerungsgruppe fand er 8 Fälle von Morbus Gaucher, das ist 1 Krankheitsfall auf 7750 Aschkenasim. Eine 1973 von Fried (62) veröffentlichte Studie ergab bei aschkenasischen Juden eine Morbidität von 1 : 10.000. Auf das relativ häufige Vorkommen der Erkrankung bei Angehörigen der jüdischen Rasse wird später eingegangen.

Die in der Tabelle I zusammengestellten Fälle geben keine Rückschlüsse auf die Morbiditätsrate bei bestimmten Populationen.

I

Tabelle I:

Zusammenstellung der in der Literatur beschriebenen Fälle von Morbus Gaucher vom Erwachsenen-Typ

	Autor	Alter	Geschl.	Abstammung	Familiäre Belastung	Milz	Leber	Periphere Lymphome	Skelettveränderungen	Augensymptome	Hauptigmentierung
1	Gaucher (140)	30 J	w	Nicht-Semit	-	4770 g	3480 g	-	-	-	-
2	Mandlebaum (112)	34 J	m	Nicht-Semit	+	5280 g	4800 g	-	-	-	-
3	Schlagenhauser (165)	41 J	w	Nicht-Semit	+	3510 g	3000 g	-	-	-	+
4	Schlagenhauser (166)	43 J	w	Nicht-Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	-	+
5	Rettig (153)	30 J	m	Nicht-Semit	-	2720 g	vergrößert	+	-	-	-
6	Rettig (153)	30 J	m	Nicht-Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	-	+

7	Jong (86)	19 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	+	-	+
8	Bychowski (24)	46 J	m	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	+
9	Mandlebaum (113)	41 J	w	Nicht- Semit	-	4250 g	vergrößert	+	-	Petechien
10	Mandlebaum (113)	37 J	m	Nicht- Semit	-	3500 g	2040 g	+	-	Pinguecu- lae
11	Kraus (95)	30 J	w	Nicht- Semit	-	1400 g	vergrößert	+	-	-
12	Barat (9)	33 J	m	Nicht- Semit	-	2025 g	vergrößert	+	-	-
13	Pick (140)	43 J	m	Nicht- Semit	+	1600 g	vergrößert	-	+	-
14	Epstein (50)	30 J	m	Nicht- Semit	-	1900 g	2900 g	-	-	-
15	Epstein (50)	28 J	w	Nicht- Semit	-	1600 g	vergrößert	-	-	-
16	Epstein (50)	51 J	w	Nicht- Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	-
17	Pick (141)	56 J	m	Nicht- Semit	+	1160 g	2180 g	+	+	-
18	Mienzel (123)	48 J	w	Nicht- Semit	-	750 g	vergrößert	-	-	-

II

Autor	Alter	Geschl.	Abstammung	Familiäre Belastung	Milz	Leber	Periphere Lymphome	Skelettveränderungen	Augensymptome	Hautpigmentierung
19 Cushing (34)	29 J	w	Nicht-Semit	-	999 g	vergrößert	+	-	-	+
20 Cushing (34)	33 J	w	Nicht-Semit	+	1017,5 g	vergrößert	-	+	-	+
21 Pick (140)	40 J	w	Nicht-Semit	-	1100 g	vergrößert	-	-	-	-
22 Fischer (55)	40 J	w	Nicht-Semit	-	1100 g	vergrößert	-	-	-	-
23 Fischer (55)	42 J	w	Nicht-Semit	-	1050 g	vergrößert	-	-	-	-
24 Santee (160)	27 J	m	Nicht-Semit	+	2610 g	vergrößert	-	+	-	-
25 Santee (160)	31 J	m	Nicht-Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	pingueculae	-
26 Mühsam (132)	27 J	m	Nicht-Semit	+	900 g	vergrößert	-	-	-	+
27 Mühsam (132)	Erwachsenen	w	Nicht-Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	kurzsichtig, Trübung d. Glaskörper	+
28 Hunter (82)	60 J	w	Nicht-Semit	+	681 g	vergrößert	-	-	pingueculae	+

29	Dubinska- ja (44)	48 J	w	Semit	-	1386 g	vergrößert	-	-	+
30	Dubinska- ja (44)	18 J	w	Nicht- Semit	-	1455 g Nebenmilz 145 g	vergrößert	-	-	+
31	Barchasch (10)	28 J	w	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	+
32	Barchasch (10)	27 J	m	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	-
33	Sokolovs- ki (170)	26 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	-
34	Carling (26)	34 J	w	Nicht- Semit	-	330 g	vergrößert	-	-	-
35	Löwinger (91)	47 J	m	Nicht- Semit	+	2100 g	2700 g	-	+	Pinguecu- lae
36	Löwinger (107)	17 J	m	Nicht- Semit	-	1600 g	vergrößert	-	-	-
37	Horsley (80)	47 J	m	Nicht- Semit	-	5890 g	vergrößert	-	-	pinguecu- lae
38	Bloem (16)	38 J	w	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	+	Myopie Pinguecu- lae
39	Bloem (16)	65 J	m	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	pinguecu- lae, Kata- rakta trau- matica u. Myopie

III

	Autor	Alter	Geschl.	Abstammung	Familiäre Belastung	Milz	Leber	Periphere Lymphome	Skelettveränderungen	Augensymptome	Hauptigmentierung
40	Bloem (16)	40 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	re. Myopie bilaterale Pingueculae	+
41	Bloem (16)	25 J	m	Nicht-Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	Myopie u. Pingueculae beider Augen	+
42	Bloem (16)	49 J	m	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	Pinguecula Myopie	+
43	Kveim (97)	23 J	w	Nicht-Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	+	Pingueculae	+
44	Zehnder (191)	22 J	m	Semit	-	vergrößert	vergrößert	+	-	-	-
45	Zehnder	32 J	w	Semit	-	1700 g	vergrößert	-	-	-	-
46	Erf (53)	32 J	w	Nicht-Semit	+	vergrößert	vergrößert	+	+	Pingueculae	-
47	Erf (53)	28 J	w	Nicht-Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	+	Pingueculae	-
48	Erf (53)	56 J	m	Nicht-Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	Pingueculae	-

49	Erf (53)	62 J	m	Nicht-Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	+
50	Erf (53)	59 J	m	Nicht-Semit	-	nicht vergrößert	nicht vergrößert	-	-	+
51	Melamed (119)	26 J	m	Semit	-	vergrößert	4100 g	+	Pingueculae	+
52	Wechsler (187)	68 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	Pingueculae	+
53	East (46)	59 J	m	Nicht-Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	Pingueculae, Emme-tropie	+
54	Allemann (2)	36 J	m	Nicht-Semit	+	2000 g	nicht vergrößert	-	-	-
55	Forster (60)	23 J	w	Nicht-Semit	+	vergrößert	vergrößert	+	Pingueculae	-
56	Reed (149)	21 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	+
57	Sherlock (177)	43 J	w	Nicht-Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	+
58	Mandlbaum (114)	41 J	m	Nicht-Semit	-	6822 g	vergrößert	-	Pingueculae	+
59	Levine (102)	29 J	w	Nicht-Semit	-	nicht vergrößert	nicht vergrößert	-	-	-
60	Petit (139)	79 J	m	Semit	-	100 g	1140 g	-	Arcus senilis	+

IV

	Autor	Alter	Geschl.	Abstammung	Familiäre Belastung	Milz	Leber	Periphere Lymphome	Skelettveränderungen	Augensymptome	Hautpigmentierung
61	Röhling (154)	23 J	w	Nicht-Semit	-	nicht vergrößert	nicht vergrößert	-	+	-	-
62	Teilum	50 J	w	Nicht-Semit	-	2100 g	3730 g	+	+	Pingueculae	+
63	Fienberg (54)	20 J	m	Semit	-	nicht vergrößert	nicht vergrößert	-	-	Pingueculae	+
64	Morgan (127)	67 J	m	Nicht-Semit	+	nicht vergrößert	vergrößert	-	+	Pingueculae	+
65	Groen (72)	48 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	Pingueculae	+
66	Groen (72)	47 J	m	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	+	Myopie Pingueculae	+
67	Groen (72)	30 J	m	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	Myopie	-
68	Groen (72)	30 J	m	Nicht-Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	Pingueculae	+
69	Groen (72)	43 J	w	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	Myopie	+

70	Groen (72)	42 J	m	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	Myopie	+
71	Groen (72)	21 J	w	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	-	+
72	Block (15)	49 J	w	Semit	-	nicht vergrößert	nicht vergrößert	-	-	-	-
73	Draznin (43)	23 J	w	Semit	-	570 g	vergrößert	+	+	-	+
74	Arkin (6)	39 J	m	Nicht- Semit	-	vergrößert	nicht vergrößert	-	+	-	-
75	Arkin (6)	50 J	m	Nicht- Semit	-	nicht vergrößert	nicht vergrößert	-	+	-	-
76	Choisser (28)	21 J	w	Negerin	-	3450 g	2950 g	-	-	-	+
77	Thannhau- ser (176)	54 J	m	Nicht- Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	Pinguecu- lae	+
78	Lüdin (111)	25 J	w	Nicht- Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	Pinguecu- la	+
79	Gordon (67)	51 J	w	Nicht- Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	+	Pingueculae	+
80	Gordon (67)	57 J	m	Nicht- Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	-	-
81	Krim (96)	48 J	m	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	+	Fundus- hämorrrha- gie	-

	Autor	Alter	Geschl.	Abstammung	Familiäre Belastung	Milz	Leber	Periphere Lymphome	Skelettveränderungen	Augensymptome	Hauptbeschwerde
82	Elliot (48)	25 J	w	Nicht-Semit	+	1721 g	vergrößert	-	-	Pingueculae	-
83	Davies (37)	19 J	w	Nicht-Semit	-	vergrößert	nicht erwähnt	-	+	-	-
84	Vaughan-Jackson (186)	54 J	m	Nicht-Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	Pingueculae	-
85	James (84)	47 J	m	Semit	-	-	-	-	+	Pingueculae	-
86	Bromberg (21)	30 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	-	+
87	Bromberg (21)	23 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	-	+
88	Bromberg (21)	26 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	-	+
89	Bromberg (21)	24 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	-	+
90	Bromberg (21)	27 J	w	Semit	-	vergrößert	nicht vergrößert	-	+	-	-

91	Bromberg (21)	25 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	+
92	Bromberg (21)	21 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	-
93	Dawe (38)	36 J	m	Semit	-	665 g	nicht vergrößert	-	-	-
94	Dawe (38)	28 J	m	Semit	+	1900 g	vergrößert	+	-	-
95	Medoff (118)	42 J	m	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	+
96	Medoff (118)	41 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	Pinguecu- lae
97	Medoff (118)	42 J	w	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	Pinguecu- lae
98	Medoff (118)	20 J	m	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	-
99	Medoff (118)	43 J	w	Nicht- Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	-
100	Medoff (118)	37 J	m	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	+	-
101	Medoff (118)	50 J	m	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	-
102	Medoff (118)	49 J	m	Nicht- Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	-

VI

Autor	Alter	Geschl.	Abstammung	Familiäre Belastung	Milz	Leber	Periphere Lymphome	Skelettveränderungen	Augensymptome	Hautpigmentierung
103 Medoff (118)	26 J	w	Semit	+	224 g	vergrößert	-	+	Pingueculae	+
104 Medoff (118)	33 J	w	Semit	-	1000 g	nicht vergrößert	-	-	Pingueculae	-
105 Medoff (118)	31 J	m	Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	-	-
106 Medoff (118)	39 J	w	Semit	+	3433 g	vergrößert	-	+	-	-
107 Medoff (118)	30 J	w	Semit	-	600 g	vergrößert	-	-	-	-
108 Medoff (118)	56 J	w	Semit	-	vergrößert	nicht vergrößert	-	-	-	-
109 Medoff (118)	19 J	w	Semit	-	nicht vergrößert	nicht vergrößert	-	+	-	-
110 Medoff (118)	20 J	w	Nicht-Semit	-	vergrößert	nicht vergrößert	-	-	Pingueculae	+
111 Medoff (118)	40 J	m	Nicht-Semit	-	1295 g	nicht vergrößert	-	-	-	-
112 Medoff (118)	52 J	m	Nicht-Semit	-	vergrößert	nicht vergrößert	-	-	-	+

113	Medoff (118)	36 J	w	Nicht- Semit	-	vergrößert	vergrößert	-	-	-	-
114	Danopou- los (36)	42 J	w	Nicht- Semit	+	vergrößert	nicht vergrößert	-	-	-	-
115	Danopou- los (36)	29 J	w	Nicht- Semit	-	4000 g	vergrößert	-	-	-	-
116	Morrison (129)	61 J	m	Nicht- Semit	+	5550 g	2150 g	-	+	-	+
117	Edlin (47)	19 J	m	Nicht- Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	pinguecu- lae	+
118	De Vries (40)	27 J	w	Semit	-	250 g	vergrößert	-	+	-	-
119	Decker (39)	25 J	w	Nicht- Semit	+	1420 g	-	-	-	pinguecu- lae	-
120	Tuchman (180)	68 J	m	Nicht- Semit	-	nicht vergrößert	nicht vergrößert	-	-	Katarakta	-
121	Snapper (169)	65 J	w	Nicht- Semit	-	nicht vergrößert	nicht vergrößert	-	+	-	+
122	Crone (32)	32 J	w	Nicht- Semit	+	2535 g	vergrößert	-	-	pinguecu- lae	-
123	Crone (32)	26 J	w	Nicht- Semit	+	2150 g	vergrößert	-	-	-	+
124	Radman (147)	26 J	w	Semit	+	vergrößert	vergrößert	-	-	-	-

VII

	Autor	Alter	Geschl.	Abstammung	Familiäre Belastung	Milz	Leber	Periphere Lymphome	Skelettveränderungen	Augensymptome	Hauptglimmerie-rung
125	Hsia (81)	42 J	m	Semit	+	vergrößert	nicht vergrößert	-	-	pingueculae	-
126	Harangly (76)	20 J	m	Nicht-Semit	-	1438 g	nicht vergrößert	-	-	-	-
127	Morison (128)	59 J	w	Nicht-Semit	-	110 g	nicht vergrößert	-	-	pingueculae	-
128	Csapo (33)	24 J	w	Nicht-Semit	-	1200 g	vergrößert	-	-	-	-
129	Zlotnick (192)	46 J	w	Semit	-	5000 g	4860 g	-	+	pingueculae	+
130	Fischer (58)	19 J	w	Semit	-	1750 g	vergrößert	-	-	-	-
131	Beyer (14)	38 J	w	Nicht-Semit	-	2400 g	vergrößert	-	+	pingueculae	+
132	Szilágyi (172)	58 J	m	Nicht-Semit	-	1150 g	1900 g	-	+	-	+
133	Gott (69)	Erwachsen	w	Nicht-Semit	+	2900 g	vergrößert	-	+	-	+

Eigene Fälle

			-			-		Pingueculae
igene Falle								
134 R. Ung.	68 J	m	Nicht-Semit	-	2430 g	vergrößert	-	
135 R. Wir.	38 J	w	Nicht-Semit	-	splenektomiert	nicht vergrößert	+	

+ = vorhanden

- = nicht vorhanden

C. Altersverteilung

Der Zeitpunkt der klinischen Manifestation der congenitalen Stoffwechselstörung wird bestimmt durch die unterschiedliche Intensität der Glucocerebrosidspeicherung und die bevorzugte Organlokalisation der Cerebrosidablagerung.

Der frühkindlich in Erscheinung tretenden und bald zum Tode führenden malignen Form - Einzelheiten Kap. H. 7 - steht der Erwachsenentyp gegenüber, für den sich aufgrund unserer Übersicht (Tab. I) folgende Altersverteilung ergibt (Abb. 1):

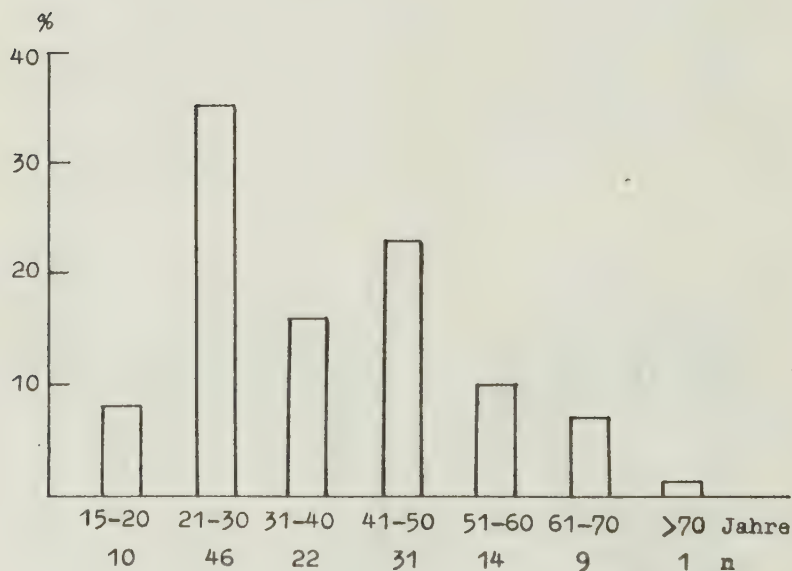


Abb. 1 Altersverteilung der Fälle der Tab. I (n = 133; 2 Fälle nicht auswertbar).

Die Altersangaben entsprechen, soweit aus den Literaturangaben ersichtlich, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Wir setzen dieses Alter trotz berechtigter Vorbehalte gleich mit dem Zeitpunkt des Auftretens relevanter subjektiver Beschwerden, die den Patienten veranlaßten, sich einer ärztlichen Untersuchung zu unterziehen. Die Abb. 1 zeigt, daß in 2/5 der Fälle die Diagnose bis zum 30. Lebensjahr gestellt war; bis zum 40. Lebensjahr war die Erkrankung bei ca. 2/3 der Fälle bekannt und bis zum Ende des 4. Dezenniums waren mehr als 75 % der Fälle diagnostisch geklärt. Eine entsprechende Altersverteilung zur Zeit der Diagnosestellung fand Fried (62) bei einem Kollektiv von 98 Kranken mit Morbus Gaucher.

Bei der ältesten Patientin handelt es sich um eine 79-jährige jüdische Frau, bei der klinisch kein Hinweis für eine Speicherkrankheit vorlag und bei der die Diagnose erst aufgrund der Sternalpunktion gestellt wurde.

D. Geschlechtsverteilung

Das häufigere Vorkommen der Glucocerebroside-thesaurismose beim weiblichen Geschlecht ist seit langem bekannt. Bereits im Jahre 1907 berichtet Schlagenhauer (165) über 12 Fälle von Morbus Gaucher, von denen 11 weiblichen Geschlechts waren. Die ausgeprägte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts zeigt sich jedoch nur, wenn juvenile und adulte Krankheitsform zusammengefaßt werden.

Autor	n	♀	♂
Schlagenhaufer (165)	12	11(92%)	1(8%)
Jong de et al. (86)	13	11(85%)	2(15%)
Erdmann et al. (52)	10	9(90%)	1(10%)
Pick (140)	39	25(69%)	14(31%)
Cushing et al. (34)	49	33(67%)	16(33%)
Graham (70)	44	28(64%)	16(36%)
Fischer (55)	41	29(71%)	12(29%)
Hoffmann et al. (78)	89	53(60%)	36(40%)
Medoff et al. (118)	29	15(52%)	14(48%)
Insgesamt	326	214(65,6%)	112(34,4%)
Fälle der Tab. I	135	78(57,8%)	57(42,2%)

Tab. II: Geschlechtsverteilung bei Morbus Gaucher

In Tabelle II sind Literaturangaben über die Geschlechtsverteilung zusammengestellt, wobei es sich um Kinder und um Erwachsene handelt. Das weibliche Geschlecht überwiegt gegenüber dem männlichen im Verhältnis 2:1. Beim adulten Typ (Tab. I) dagegen verhält sich die Geschlechtsverteilung weiblich zu männlich wie 1,4:1.

E. Heredität

Der Morbus Gaucher ist eine häufig familiär vorkommende Krankheit. Auf die Erblichkeit des Leidens wurde erstmals von Schlagenhauer (165) im Jahre 1907 hingewiesen, wobei er bei insgesamt 12 Erkrankten 10mal verwandtschaftliche Beziehungen feststellen konnte. In einer Vielzahl von Veröffentlichungen wurde auf die verwandtschaftlichen Beziehungen hingewiesen, ohne daß bisher eine sichere Klärung des Erbmodus möglich war. Die Literaturzusammenstellung der Tab.III ergibt bei 58 % der Patienten eine familiäre Krankheitshäufung. Bei den 135 Fällen des adulten Typs (Tab. I) war 48mal eine familiäre Belastung festzustellen, das ist bei 35 % der Kranken; dreimal lag eine Vererbung in absteigender Linie vor.

Bei den von Rettig (153) beschriebenen 2 Fällen handelte es sich um Vater und Tochter. Das gleiche Verwandtschaftsverhältnis wurde von Bychowsky (24) gefunden. Diese Beobachtungen widerlegen die Auffassung von Anderson (3), der die Männer als Donatoren, die selbst nie erkrankten, bezeichnete.

Rowland (156) meinte: "A Gaucher's disease is a mutation in the human species that follows Mendelian law, it is sometimes inherited recessively and sometimes show dominant characteristics." Groen (73) fand bei 6 Familien insgesamt 21 Angehörige mit einer Gaucher'schen Krankheit. Seiner Auffassung nach kommt der Morbus Gaucher sowohl in einer Generation "horizontal spread" oder bei Eltern und Kindern "vertical spread" als auch sporadisch

Autor	Zahl der Fälle	Zahl der erkrankten Verwandten
Schlagenhauser (165)	12	10
Rettig (153)	2	2 (Vater, Tochter)
Josselin de Jong (86)	11	9
Bychowsky (24)	4	4
Erdmann (52)	10	5
Epstein (51)	30	11
Pick (140)	39	13
Hoffmann (78)	89	30
Pittaluga (143)	3	2
Anderson (3)	2	2
Groen (72)	89	89
Gordon (67)	2	2
Reich (150)	20	2
Hsia (81)	2	2 (Vater, Sohn)
insgesamt	315	183 (58 %)

Tabelle III: Vorkommen des M. G. bei Verwandten*

*Eine Aufgliederung der Erkrankungszahl pro Familie ist anhand der Literaturangaben nicht möglich.

vor. Der Erbgang sei dominant, wobei eine Mutation dominant Züge der Krankheit überträgt. Bei den befallenen Individuen verursachen die erblichen Züge der Stoffwechselstörung unterschiedlich schwere Krankheitsbilder, die ggf. einen so leichten Grad repräsentieren, daß es nicht zur klinischen Manifestation der Krankheit kommt. In diesen "subklinischen" Fällen kann die Diagnose manchmal durch den Nachweis sogenannter "junger Gaucher-Zellen" im Knochenmarkpunktat gestellt werden. Solche Individuen leiden nicht an der Krankheit, würden aber die Stoffwechselstörung auf die Hälfte ihrer Nachkommen übertragen. Groen (73) glaubt, daß durch Mutationen die folgende Generation immer früher befallen wird, bis die Störung schließlich schon beim Foeten auftritt und dann zu Abort und Totgeburt führt. Die von Groen (73) vertretene Hypothese wurde von Fried, Goldschmidt und Matoth (63) anerkannt. Ebenso haben Rettig (153), Bychowsky (24) und Morgan (136) die Vererbung des Morbus Gaucher beschrieben. Stansky et al. (171) postulieren wie Groen (73) einen dominanten Erbgang. Sie fanden 2 infantile Fälle von Morbus Gaucher, bei denen die Mutter Erbträgerin gewesen war.

Herndon und Bender (77) hielten eine autosomal rezessive Vererbung des Morbus Gaucher für wahrscheinlich. Sie beobachteten 5 Neger der gleichen Generation, deren 5 verschiedene gesunde Elternpaare nahe Blutsverwandte waren. Die Autoren postulieren, daß der Vererbungsakt an ein autosomal-rezessives Gen gebunden ist.

Hsia et al. (81), die die Speicherkrankheit bei Vater und Sohn beobachteten, ordnen aufgrund ihrer Analyse von 80 Familien das familiäre Vorkommen 3 genetisch unterschiedlichen Typen zu:

1. Typ mit autosomal dominantem Gen,
2. Typ mit autosomal rezessivem Gen (die überwiegende Zahl der Fälle) und
3. Typ mit scheinbar autosomal rezessivem Gen, wobei diese Gruppe immer von neurologischen Symptomen begleitet wird.

Zusammenfassend ist bezüglich der Vererbung des Morbus Gaucher festzustellen, daß mehrere Erbmodi bestehen, wie die Untersuchungen von Groen (73) und Hsia (81) ergaben. Darüber hinaus muß nach den Feststellungen von Groen (73) ein sporadisches Auftreten angenommen werden, wie auch bei den von uns beobachteten Krankheitsfällen.

F. Rassenverteilung

Das Leiden wird bei vielen Völkern und Rassen beobachtet.

China: Chung et al. (29); Japan: Inose et al. (83); Philippinen: Stransky et al. (171); Neger: Herdon und Bender (77), Choisser und Montgomery (28). Eine besondere Häufigkeit ist jedoch bei den Juden festzustellen (21, 61, 62, 140, 150).

Reich et al. (150) fanden bei 20 Fällen nur einen Patienten nichtjüdischer Abstammung. Fried (61) beobachtete in den Jahren

1940 - 1957 19 Erwachsene mit Morbus Gaucher, von denen 8 der aschkenazischen Gemeinde angehörten; 1973 berichtete der gleiche Autor (62) über 105 Fälle, davon waren 100 Aschkenazi. Von dem Kollektiv der Tab. I waren 51 Patienten, d. s. 38 %, jüdischer Abstammung.

G. Klinische Symptomatologie, Diagnose und Differential- diagnose

1. Klinische Symptome

Das klinische Bild des Morbus Gaucher in seiner chronischen Verlaufsform wird durch eine Reihe unterschiedlich ausgeprägter Organveränderungen gekennzeichnet. In der klassischen Form sind die Trias Knochenschmerz, Milztumor, Anämie und Blutungsneigung dominierende Symptome. Sehr häufig besteht auch eine Hepatomegalie, die jedoch selten so ausgeprägt ist wie die Milzvergrößerung. Periphere Lymphknotenvergrößerungen werden beim Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern selten beobachtet. Oft findet sich, insbesondere bei fortgeschrittener Krankheit, eine gelbbraune oder bronzefarbene Pigmentierung der Haut vornehmlich an den unbedeckten, dem Licht ausgesetzten Körperstellen. Relativ häufig sind Pingueculae nachzuweisen.

Die subjektiven Beschwerden beim Morbus Gaucher sind uncharakteristisch und wechselhaft; sie gestatten nicht, den Morbus Gaucher mit Sicherheit zu diagnostizieren.

	Atamer (8)	Tab. I
Splenomegalie	97 %	92 %
Hepatomegalie	81 %	82 %
Knochenveränderungen	52 %	27 %
Pingueculae	44 %	33 %
Hautpigmentierung	38 %	50 %
Lymphadenopathie	12 %	11 %

Tab. IV: Häufigkeit klinischer Symptome nach den Angaben von Atamer (8) und der Auswertung der Tab. I.

2. Diagnose

Die Diagnose wird gesichert durch den zytologisch-histologischen Befund mit dem Nachweis von sogenannten Gaucher-Zellen. Der Nachweis dieser Speicherzellen ist möglich

- a) im Knochenmarkpunktat,
- b) im Milz- und Leberpunktat und
- c) in vergrößerten Lymphknoten.

Das Sternogramm bringt vereinzelt überraschende Ergebnisse. Bei den Fällen von Petit und Schleicher (122) bestanden klinisch keine Symptome, die auf eine Speicherkrankheit hindeuteten; erst die Sternalpunktion, die als Routineuntersuchung durchgeführt wurde, erbrachte den Nachweis von Gaucher-Zellen. Fienberg und Quigley (54) führten zur

Abklärung einer Anämie eine Knochenmarkspunktion durch, bei der sie Gaucher-Zellen fanden. Der fehlende Nachweis von Gaucher-Zellen im Sternalpunktat läßt jedoch einen Morbus Gaucher nicht ausschließen, wie die negativen Punktionsergebnisse von Barchasch und Gurin (10), Pittaluga und Rof (143) sowie Welt, Rosenthal und Oppenheimer (188) und anderen Autoren (114, 170, 172) zeigten. Sokolowski (170) postulierte, daß bei negativer Sternalpunktion eine Milzpunktion oder Lymphknotenprobeexzision durchgeführt werden muß. In gleicher Weise äußerte sich auch Moeschlin (126).

Bei einigen in der Literatur mitgeteilten Fällen konnte die Diagnose durch eine Leberbiopsie gestellt werden (16, 47).

Die Sicherung der Diagnose durch eine Lymphknotenprobeexzision ist ungewöhnlich (78, 86, 112, 137, 163), da Lymphome nur selten vorliegen.

Bei den 135 von uns gesammelten Fällen wurde die Diagnose 91mal (67 %) durch eine positive Knochenmarkpunktion gesichert.

3. Differentialdiagnose

Betrachtet man die Splenomegalie als ein dominierendes Symptom des Morbus Gaucher, so ist hinsichtlich differentialdiagnostischer Erwägungen die Vielzahl der mit einem Milztumor einhergehenden Erkrankungen auszuschließen. Die Ab-

grenzung gegenüber diesen Leiden wird ermöglicht durch die Bestimmung der sauren Phosphatase im Serum, die beim Morbus Gaucher erhöht und im Verein mit der Splenomegalie bei der Glucocerebrosidose als pathognomonisches Leitsymptom zu werten ist (190).

H. Organmanifestation

Die beim Morbus Gaucher auftretenden Organveränderungen sind primär Folge der Cerebrosidspeicherung in den Zellen des Retikuloendothels; die resultierenden Organveränderungen sollen nachfolgend im einzelnen besprochen werden.

1. Milz

a) Gewicht

Die enorme Milzvergrößerung stand bei der Erstbeschreibung der Krankheit im Vordergrund der Symptome, weshalb Gaucher (x) von einer "Epithelioma primitif de la rate" sprach. Der von ihm beobachtete Krankheitsfall hatte ein Milzgewicht von 4,77 kg. Extreme Milzvergrößerungen wurden wiederholt mitgeteilt; so fand Bovaird (xx) bei einem 6-jährigen Mädchen eine Gaucher-Milz von 6250 g. Appel und Markowitz (5) fanden bei einer Gaucher-Kranken ein Milzgewicht von 8910 g. Den größten Milztumor bei Morbus Gaucher beobachtete bisher

(x) loc. cit. Schlagenhauser (165)

(xx) loc. cit. Schlagenhauser (165)

Fleischhacker (59); das Organ hatte ein Gewicht von 14 kg.

Pick (140) ermittelte bei 24 Erwachsenen ein mittleres Milzgewicht von 2700 g. Bei 7 Kindern im Alter zwischen 5 und 14 Jahren betrug das Milzgewicht im Mittel 1800 g. Thannhauser (176) errechnete bei seinen 25 Erwachsenenfällen ein durchschnittliches Milzgewicht von 2800 g und bei 13 Kindern ein solches von 780 g.

Obwohl die Splenomegalie zu den Kardinalsymptomen der Cerebrosidthesaurimose gehört, sind auch Einzelfälle ohne Milzvergrößerung bekannt (15, 102, 127, 128, 139, 154, 163, 177, 169, 180).

Bei den in Tabelle I aufgeführten 135 Fällen von Morbus Gaucher ist 58mal das Milzgewicht angegeben; es schwankt zwischen 100 g und 6822 g und beträgt im Mittel 1720 g. Nur in 2 Fällen lag das Milzgewicht mit 100 g und 110 g im Normbereich. Bei den 77 Fällen ohne Gewichtsangabe wurde die Milz 66mal als vergrößert bezeichnet, 10mal ist die Milzgröße als normal angegeben, eine Patientin war splenektomiert. Zusammenfassend ergibt sich, daß in 92 % eine Splenomegalie unterschiedlichen Ausmaßes vorlag.

Interessant ist nach Splenektomie das Auftreten von Nebennilzen, zum Teil beträchtlicher Größe. Zehnder (191) fand 1 1/2 Jahre nach der Milzoperation bei einem Jungen eine

320 g schwere Nebenmilz. Von Dubinskaja und Melnikowa-Raswedenkowa (44) wurde bei einem 18 Jahre alten Mädchen eine 145 g schwere Nebenmilz festgestellt. Bei einem Fall von Medoff und Bayrd (118) betrug das Gewicht der Nebenmilz 125 g.

b) Formvarianten

Nach Pick (140) bleibt die "allgemeine Form der Milz" unverändert. Dasselbe haben auch Oberling und Woringer (135) festgestellt: "La forme de l'organ est régulière".

Im Gegensatz dazu beobachteten Dubinskaja und Melnikowa-Raswedenkowa (44) eine beträchtliche Formänderung der Milz. Sie fanden ein Organ von langgestreckter Form mit tiefen Einkerbungen, was der Milz große Ähnlichkeit mit dem Os sternum mit seiner Unterteilung in Corpus und Manubrium verlieh. Diese eigentümliche Milzform veranlaßt Melnikowa-Raswedenkowa (44), von einer "Lien Gauchericum" zu sprechen.

c) Makroskopische Veränderungen

Auf der Schnittfläche der Milz sahen Dubinskaja und Melnikowa-Raswedenkowa (44) große rundliche angiokavernöse Herde, durch die die höckerige Beschaffenheit der Milzoberfläche hervorgerufen wurde. Neben großen bis 6 cm mal 4 cm messenden Herden sahen sie kleinere höhlenartige Gebilde, dazwischen zahlreiche weiße Pünktchen als Ansammlungen von Gaucher-Zellen. Das übrige Gewebe war homogen, von rötlich-brauner

Farbe, durchzogen von miliaren Einschlüssen in Form von gelblich-braunen Streifen und Punkten, die an Miliartuberkel erinnern.

Die geschilderten Höhlenbildungen verleihen der Schnittfläche ein fleckiges und der Organoberfläche ein höckriges Aussehen. Diese kavernösen Gebilde wurden zuerst von Kraus (95) genauer beschrieben, jedoch haben auch Schlagenhauer (165), de Jong und van Heukelom (86) solche Gebilde bereits erwähnt. Sie sind von unterschiedlicher Größe, erbsgroß bis zu einem Durchmesser von ca. 6 cm (140); im Schnitt erscheinen diese höhlenartigen Gebilde als Eindellungen, die von einem bindegewebigen Geflecht überzogen, sich mehr oder weniger abgrenzen, jedoch keine bindegewebige Kapsel haben. (140). Durch Thrombose und Organisierung können aus diesen Kavernomen massive Knoten entstehen, die jetzt von einer fibrösen Kapsel begrenzt werden. Nach Pick (140) sollen diese schwierigen, derb-fibrösen Knoten durch bindegewebige Umwandlung nekrotischer Gaucher-Bezirke entstehen, in denen bisweilen noch Reste nekrotischer Massen nachweisbar sind.

Außer den beschriebenen Veränderungen kommen in der Gaucher-Milz anämische Infarkte vor (112, 44, 87, 165).

Die Milzkapsel kann durch eine Perisplenitis verdickt sein und Verwachsungen mit dem linken Leberlappen und dem Zwerchfell, dem Omentum majus und dem Darm aufweisen (55, 112, 165).

d) Histologische Veränderungen

Nach Pick (140) bilden die Gaucher-Zellen in der Pulpa alveolenartige, rundliche oder auch mehr unregelmäßige Nester. Diese Alveolen sind von kollagenen Fasern umhüllt. Manchmal liegen die Gaucher-Zellen vereinzelt in der Milzpulpa. Innerhalb der Alveolen finden sich zwischen den Gaucher-Zellen Nester einer extramudellären Hämpoese, die auch in der Pulpa nachweisbar ist. Abb. 2 zeigt Gaucher-Zellen im Bereich der weißen Pulpa.

Die Trabekel erscheinen zuweilen etwas verbreitert und von vermehrter Blutfülle. Die Malphigischen Körperchen sind manchmal an Zahl und Größe vermindert, können aber dennoch einen normalen Aufbau zeigen. Gelegentlich sind die Malphigischen Körperchen durch eingelagerte Gaucher-Zellen vergrößert.

2. Leber

a) Gewicht

Die Hepatomegalie ist beim Morbus Gaucher ein häufig zu beobachtendes Symptom und Folge der Ablagerung der Gaucher-Substanz in der Leber. Die Vergrößerung der Leber erreicht jedoch nie das Ausmaß der Milzgrößenzunahme.

Cushing und Stout (34) fanden eine vergrößerte Leber in 73 % ihrer 49 Fälle; bei 27 Patienten war der Leberrand ca. 3 cm unterhalb des Rippenbogens zu tasten. Nach Atamer (8) besteht bei 81 % eine Hepatomegalie.

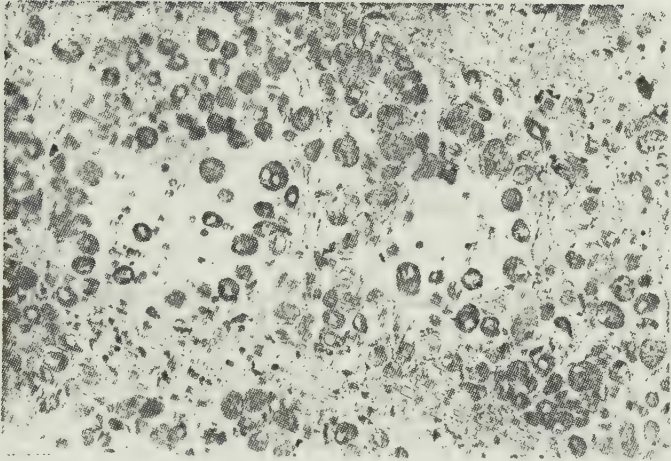


Abbildung 2 (x): Überblick über die Topik der Gaucher-Zellen in der Milz. Die Speicherzellen ordnen sich im Bereich der weißen Pulpa ringförmig um die Milzfollikel an; in einigen Zellen sind mehrere Kerne zu erkennen. PAS-Färbung. Vergr. 128mal.

Bei einem von Brill, Mandelbaum und Libmann (xx) mitgeteilten Fall betrug das Lebergewicht 4800 g; auch Zlotnick und Groen (192) beobachteten ein Lebergewicht von 4860 g. Appel und Markowitz (5) fanden eine 4500 g schwere Leber, bei der etwa 70 % des Lebergewebes durch Gaucher-Zellen ersetzt war. Pick (140) ermittelte bei 7 Erwachsenen ein mittleres Lebergewicht

(x) Herrn Prof. Dr. A. Schäfer u. Herrn Prof. Dr. R. Bässler vom Patholog. Institut der Universität Mainz danke ich freundlichst für die überlassene Abbildung.

(xx) loc. cit. Schlagenhauer (165)

von 3300 g. Aus diesen Zahlenangaben ergibt sich eine Zunahme des Lebergewichtes auf etwa das 2- bis 3-fache der Norm.

Bei den in Tabelle I gesammelten 135 Fällen der Literatur ist 132mal die Lebergröße angegeben; 13 Fälle davon mit Gewichtsangabe. Von den 132 Fällen hatten 108 eine vergrößerte Leber, das sind 82,4 % des Kollektives. Die angegebenen Lebergewichte liegen zwischen 1900 g und 4860 g. Im Mittel beträgt das Lebergewicht 3140 g.

b) Makroskopische Veränderungen

Horsley et al. (80) beschrieben die makroskopische Beschaffenheit der Leber: "The liver was large, dark brown, irregular and firm and had the appearance of cirrhosis". Dieses zirrrose-ähnliche Aussehen ("a cirrroselike appearance", Thannhauser, 176) ist Folge der Durchsetzung der Leber mit Gaucher-Zellen, was zur Bindegewebsproliferation und zur Atrophie des Leberparenchyms führt.

c) Histologische Veränderungen

Die auffälligste Veränderung der Gaucher-Leber besteht nach Teilum (173) in einer unterschiedlich ausgeprägten Vermehrung der interlobulären Bindegewebssepten, wodurch Läppchen wechselnder Größe entstehen. Das Gesamtbild entspricht dem einer beginnenden Zirrhose. In der Regel sieht man in den langgestreckten Maschen dieser fibrilären Bindegewebsstränge längliche Gaucher-Zellen, teils isoliert oder zu kleinen Gruppen

vereint. In den Kapillaren und in den größeren Gefäßen fand Teilum (173) keine Gaucher-Zellen. Die Fibrose scheint besonders vom Bindegewebe der porto-biliären Stämme und der Vena centralis auszugehen. Eine Proliferation von Gallengängen konnte Teilum (173) nicht beobachten. Im Gegensatz zu Teilum (173) fand Antonow (4) Gallengangswucherungen im stark entwickelten Bindegewebe, das jedoch keine Rundzellen enthielt, wie es bei der Leberzirrhose üblich ist. Die Speicherzellen sind von den Histiozyten des interacinösen Bindegewebes abzuleiten, welches sekundär proliferiert und eine Atrophie des Leberparenchyms hervorruft. Die fibrösen Veränderungen sind diffus über die ganze Leber verbreitet.

Schlagenhauer (165) fand bei Erwachsenen Gaucher-Zellen einmal in der Glisson'schen Kapsel, zum anderen in den Blutkapillaren. Bei Kindern sah Kraus (95) die Gaucher-Zellen nie außerhalb der Blutkapillaren der Leber liegen, sondern stets im Lumen teils frei, teils der Kapillarwand flächenhaft anliegend und mit dieser anscheinend organisch verbunden.

Pick (142) stellte nicht nur den histologischen Unterschied zwischen der Gaucher-Leber eines Kindes und der eines Erwachsenen heraus, sondern auch den Unterschied zwischen Gaucher-Leber und Leberzirrhose: "In der Leber der Säuglinge und kleinen Kinder sind Gaucher-Zellen in großer Anzahl in den Kapillaren zu finden. Bei den älteren Kindern und den Erwachsenen verursachen die Gaucher-Zellen eine besondere zirrhoti-

sche Verdickung der Glisson'schen Kapsel und die Zersetzung der Leber-Lobuli". Nach Pick (142) unterscheidet sich die Gaucher-Leber von der zirrhotischen Leber in folgenden Merkmalen:

1. Beim Morbus Gaucher findet sich das zirrhotische Bindegewebe immer um Gaucher-Zellennester. Die Gaucher-Zellen haben die Neigung, sich zu strecken, sich in Bändern anzuordnen und sich syncytial zu verformen. Jede Zelle liegt in einem retikulären Netz.
2. Im Gegensatz zu Leberzirrhose zeigt die Gaucher-Leber keine Abbauvorgänge, die zu Bindegewebswucherungen führen.
3. In der Gaucher-Leber fehlt die Proliferation von Gallengängen.

3. Lymphknoten

Die Beteiligung des Lymphknotensystems an der Cerebrosid-speicherung ist nach den Angaben der Literatur äußerst unterschiedlich ausgeprägt. Tastbare Lymph(om)knotenvergrößerungen kommen nur bei einem kleinen Teil der Kranken vor; sind solche aber vorhanden, so ermöglicht die Probeexzision eines vergrößerten Lymphknotens die histologische Sicherung der Diagnose (78, 86, 112, 137, 163). Ein negativer Biopsiefund, wie er z. B. von Mandlebaum (113) bei einer 41-jährigen Frau erhoben wurde, schließt einen Morbus Gaucher nicht mit Sicherheit aus.

a) Periphere Lymphknoten

Nach Pick (140) werden beim Erwachsenen periphere Lymph-

knoten im allgemeinen nur ausnahmsweise befallen. Bei seinen 39 Fällen fand er 5mal einen Befall peripherer Lymphknoten. Demgegenüber haben Thannhauser (176), Hoffman und Makler (78), Perlmann (138), de Jong und van Heukelom (86), Forster (60) u. a. häufiger vergrößerte periphere Lymphknoten festgestellt. Die letztgenannten Autoren beschrieben Lymphome bis Bohnengröße im Bereich des Nackens, des Halses, des Trapezius, der Axillar- und Inguinalregionen. Im Gegensatz zu Erwachsenen sind bei Kindern Lymphome häufiger anzutreffen. Bei den von uns zusammengestellten 135 Fällen (Tab. I) fand sich 15mal eine Vergrößerung peripherer Lymphknoten, das ist in 11,1 %.

Ein interessantes Phänomen wurde von Zehnder (191), Melamed und Chester (119) beobachtet; diese Autoren fanden eine zunehmende Vergrößerung peripherer Lymphknoten nach der Splenektomie.

b) "Innere" Lymphknoten

Im Gegensatz zu der unterschiedlichen Beteiligung der peripheren Lymphknoten am Krankheitsprozeß steht die fast regelmäßige Größenzunahme mediastinaler, mesenterialer und retroperitonealer Lymphknoten. Die Vergrößerung dieser sogenannten "inneren" Lymphknoten ist individuell unterschiedlich ausgeprägt und auch dann nicht immer gleichmäßig über die befallene Region ausgedehnt. Hoffman und Makler (78) fanden bei 6 Erwachsenen 5mal einen Befall "innerer" Lymphknoten.

c) Histologische Veränderungen

Die ersten histologischen Untersuchungen von Lymphomen bei Morbus Gaucher wurden von Mandlebaum und Downey (112) mitgeteilt. Sie stellten bei ihren Fällen meistens eine fast völlige Aufhebung der Lymphknotenstruktur fest, wobei in den Randzonen der Lymphknoten noch Reste von Follikeln zu erkennen waren. Gegenüber der von Gaucher (x) beschriebenen "totalen Lymphknotendestruktion" besteht nur ein gradueller Unterschied. Die Zentren der Lymphknoten werden von charakteristischen großen Zellen durchsetzt, die in langen Strängen angeordnet sind oder syncytiale Massen bilden. Die Keimzentren der Follikel zeigten keine Aktivität.

Pick (141) fand neben dem Gaucher-Zellgewebe überall noch typisches Lymphknotengewebe; manchmal bleibt von dem lymphatischen Gewebe nur noch eine schalenartige Schicht. In diesen Fällen waren die Gaucher-Zellen außerordentlich polymorph, sehr groß und zeigten eine zunehmende Kernzahl. Die Gaucher-Zellen liegen teils vereinzelt, teils in kleinen Gruppen angeordnet und haben häufig anastomisierende Fortsätze, wodurch eine netzartige Struktur entsteht. Weiterhin beobachtete Pick (140) in den Lymphknoten alveolenartige Räume, die einmal mit Gaucher-Zellen ausgefüllt waren, ein anderesmal mit lymphadenoidem Gewebe. Innerhalb der lymphoiden Substanz können Gaucher-Zellen einzeln oder in Gruppen eingelagert sein. Zellfortsätze waren aber hier nur diskret vorhanden.

(x) loc. cit. Schlagenhauer (165)

4. Haut

Erst in späteren Krankheitsstadien kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer gelb-braunen oder bronzefarbenen Pigmentierung der Haut. Die Lokalisation der Hautpigmentierung ist unterschiedlich; Prädilektionsstellen sind die unbedeckten Körperpartien im Gesicht und am Hals, an den Händen sowie den Unterschenkeln (60, 173, 176).

Chloasmaähnliche Pigmentierungen beobachteten Barchasch und Gurin (10) sowie Danopoulos und Logothetopoulos (36). Eine auf die rechte Körperhälfte begrenzte Pigmentierung fanden Pittaluga und Rof (143) bei einem 11-jährigen Mädchen, dessen ebenfalls an Morbus Gaucher leidenden Brüder keinerlei Hautflecken zeigten.

Pigmentierungen kommen fast ausschließlich beim Erwachsenentyp des Morbus Gaucher vor (176); nur in seltenen Fällen wird sie bei Kindern unter 10 Jahren angetroffen (99). Hunter und Evans (82) berichteten von einem 8-jährigen Mädchen, dessen Lehrer zu ihr sagte: "Go out at once wash yourself, you dirty girl". Der Laie hatte also die Hautpigmentation mit Schmutz verwechselt.

Cushing und Stout (34) fanden Hautpigmentierung bei 71 % ihrer Gaucher-Kranken. Von Bloem und Postma wird die Häufigkeit der Pigmentablagerung in der Haut mit 45 % bis 75 % angegeben. Medoff et al. (118) haben bei 38 % der Gaucher-

Fälle auffallende Hautpigmentierung gesehen. In unserem Kollektiv von 135 Erwachsenen mit Morbus Gaucher (Tab. I) fanden sich bei 68 Kranken, das sind in 50 %, Hautpigmentierungen der verschiedensten Lokalisationen.

Pick (140) betrachtet die Hautpigmentierung bei Morbus Gaucher als Ausdruck einer Hämochromatose. Bloem, Groen und Postma (16), Thannhauser (176), Wechsler und Gustafson (187) fanden Melanin und Melaninderivate als Ursache der Hautverfärbung. Kveim (97) beschrieb bei einem Kranken, der eine eigentümliche Schwarzverfärbung an den Beinen zeigte, Eisenpigmentablagerungen im Hautgewebe, möglicherweise als Folge wiederholter petechialer Blutungen. Kaufmann (90) sieht die Hautpigmentationen als Folge von Cerebrosid- und anderen Pigmentablagerungen an, die durch eine Reihe begünstigender Faktoren hervorgerufen werden. Von Epstein (51) wurden die Pigmentierungen als Symptom einer relativen Nebenniereninsuffizienz gedeutet. Gaucher-Zellen als mögliche Ursache der Hautverfärbung werden in der Literatur (90) nicht erwähnt.

5. Auge

Ein relativ häufiges Symptom bei Patienten mit Morbus Gaucher sind die Pingueculae, das sind in der Conjunctiva gelegene keilförmige, ockergelbe bis braune Verdickungen, deren Basis am Hornhautrand anliegen und deren Spitze zum Augenwinkel ziehen. Die Pingueculae treten meist erst in der zweiten Krankheitsdekade auf, wobei sie sich zunächst nasal entwickeln

und langsam zum Cornearand vorschieben (60, 107, 119, 176). Sie unterscheiden sich von Pingueculae anderer Ätiologie durch die breite Basis am Limbus corneae und die symmetrische Entwicklung.

East und Savin (46) konnten histologisch nachweisen, daß die Pingueculae durch Gaucher-Zellinfiltrationen hervorgerufen werden, was auch Schettler (164) bestätigt. Im Gegensatz zu den genannten Autoren nahm Snapper (168) als Ursache der pterygiumähnlichen conjunctivalen Verdickungen eine subconjunctivale Fibrose an.

Gaucher-Zellen wurden nicht nur in den Pingueculae festgestellt; Redslob und Gery (148) konnten Cerebrosidspeicherezellen auch in der Chorioidea nachweisen.

Über die Häufigkeit der Pingueculae bei Morbus Gaucher finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Nach Thannhauser (176) sollen Augensymptome sehr selten sein. Cushing und Stout (34) fanden bei ihren 49 Fällen 9 mit pingueculähnlichen Veränderungen. Bei dem von Reich et al. (156) untersuchten Kollektiv waren in 25 % Pingueculae festzustellen und von Medoff und von Bayrd (118) wird die Häufigkeit mit 31 % angegeben. Wir fanden bei den in Tab. I zusammengestellten 135 Fällen 44mal Augensymptome im Sinne von Pingueculae, das sind bei 32,5 % der Kranken. Atamer (8) gibt eine Häufigkeit von 44 % an.

Vereinzelte werden in der Literatur andere Augensymptome mitgeteilt: Ein Katarakt bei einem Fall von Bloem, Groen und Postma (16), eine Chemosis mit frischen Hämorrhagien der Conjunctiva (137), eine Retinopathie mit kleinem Exsudat und frischer Fundusblutung (96) und Glaskörpertrübung (116). Bloem, Groen und Postma (16) sahen bei 5 ihrer Fälle von Morbus Gaucher eine Nyopie, welche sie als Begleitsymptome der Speicherkrankheit ansahen. Atamer (8) fand eine Myopie bei 64 % der Patienten.

6. Skelett

Knochenveränderungen beim Morbus Gaucher finden sich fast am gesamten Skelettsystem, wenngleich einzelne Abschnitte, besonders die langen Röhrenknochen des Ober- und Unterschenkels, bevorzugt werden (71, 94, 131).

Die expansive Wirkung der Gaucher-Zellen-Infiltration im Markraum der Röhrenknochen führt zu einer Verschmächigung der Corticalis und durch die zum Teil betont herdförmige Lokalisation der Speicherzellen zu wurmstichartigen Knochenläsionen (87). In der angloamerikanischen Literatur werden diese Skelettveränderungen als "Worm-eaten" oder "Punched out" bezeichnet (176). Den mehr herdförmigen Knochendestruktionen stehen diffuse osteoporotische Veränderungen gegenüber (169). Osteoplastische Knochenprozesse sind beim Morbus Gaucher selten; sie wurden von Melamed und Chester (119) am Beckenskelett beobachtet.

Als typisch für die Cerebrosidthesaurismose werden von Reiss und Kato (152) die Knochenaufreibungen der distalen Femurepiphyse angesehen. Die pathologische Konfiguration des distalen Femurdrittels wird als "Erlenmeyer-Kolben-Phänomen", "Rheinweinflaschenform" oder "Fischer-Zeichen" bezeichnet; im angloamerikanischen Schrifttum spricht man von "Club-shaped appearance", "Erlenmeyer-Flask" oder "Reiss-Kato-Signe".

Veränderungen am Femur finden sich nicht nur im distalen Drittel, sondern auch in der proximalen Femurhälfte. Reich und Kessler (150) fanden bei der Hälfte ihrer Fälle pathologische Veränderungen des proximalen Femurabschnittes. Schein und Arkin (163) haben bei ihrem Kollektiv bei 2/3 der Kranken Veränderungen am distalen Femurdrittel und bei ca. 30 % Destruktionen am oberen Femurabschnitt festgestellt. Welt, Rosenthal und Oppenheimer (188) fanden bei 10 Patienten 6mal Knochenveränderungen, 4mal am unteren Femurende. Neben Abflachungen des Femurkopfes (43, 119, 120, 121, 141) werden auch Destruktionen am Caput femoris beschrieben (34, 107, 141, 168). Außerdem wurden Zystenbildungen (107, 149) und Osteoporosen (119, 177) beobachtet. Symptome im Sinne eines Legg-Perthes-Syndroms haben Draznin und Singer (43), Jung-hagen (87), Reiss und Kato (152), Schein und Arkin (163) sowie Todd und Keidan (177) mitgeteilt.

Coxa-vara-Stellungen bei Erwachsenen beschrieben Draznin und Singer (43), Merklen, Waitz und Warter (120) und Schein und Arkin (163).

Von den langen Röhrenknochen wird auch die Tibia befallen. Auftreibung des proximalen Tibiadrittels wurde von Pick (141), Röhling (154) sowie Zlotnick und Groen (192) beobachtet.

An den kurzen Röhrenknochen zeigen sich vor allem osteoporotische und osteolytische Strukturabweichungen (102, 169, 191).

Die durch die Gaucher-Zellen-Infiltration hervorgerufene Wirbelsäulendestruktion führt zur Höhenminderung der Wirbelkörper (87). Die Zwischenwirbelscheiben bleiben stets intakt (169, 191), was zu Schwierigkeiten bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber der Wirbelsäulentuberkulose führt.

Die Veränderungen an der Wirbelsäule können sehr ausgeprägt sein und erhebliche Verkrümmungen hervorrufen, und nicht selten führt die Destruktion der Wirbelkörper zur Gibbusbildung (87, 141, 169) oder verstärkten Lordose (120, 148). Als Folge davon resultiert mitunter eine Abnahme der Körpergröße; so beobachteten Melamed und Chester (119) einen Rückgang der Körpergröße von 150 cm auf 100 cm infolge einer extremen Kyphose der Brustwirbelsäule und Lordose der Lendenwirbelsäule.

Brunner (22) konnte als erster zeigen, daß auch am Schädel skelett durch eine Gaucher-Zellen-Infiltration, die er in den Markräumen des Felsenbeines fand, krankhafte Veränderun-

gen hervorgerufen werden. Osteolytische Herde im Bereich des Os frontale und parietale wurden von Lewine und Solis-Cohin (102) festgestellt. Theddea (166) fand schrotschuß-ähnliche Aufhellung der Schädelkalotte wie beim Morbus Kahler. Auch osteoporotische Läsionen am Schädelskelett können durch einen Gaucher-Befall bedingt sein (43, 102, 150, 163).

Pick (141) beobachtete bei 4 Patienten mit Morbus Gaucher ausgeprägte Skelettveränderungen, die durch eine ungewöhnlich starke ossäre Ausbreitung von Gaucher-Zellen bedingt waren. Zwei der Kranken waren Brüder. Während im allgemeinen Milz- und Lebervergrößerung das klinische Bild beherrschen, bestand bei 3 von diesen Fällen nur eine mäßiggradige Hepato-Splenomegalie; bei dem 4. Fall, einem 12-jährigen Mädchen, war im Alter von 18 Monaten die Splenektomie durchgeführt worden. Die bevorzugte Lokalisation von Gaucher-Zellen im Skelettsystem dieses Kindes veranlaßte Pick (141), eine "ossäre Form" von einem "hepato-splenomegalen Typ" des Morbus Gaucher abzugrenzen. Das familiär gehäufte Vorkommen der Skelettform des Morbus Gaucher wurde später von de Lange (99), Reiss und Kato (147) sowie von Schein und Arkin (163) beobachtet.

Die Voraussetzung für das Auftreten ossärer Veränderungen ist nach Pick (141) in der relativ langsamen Krankheitsprogression zu suchen. Dieser Meinung wurde von Junghagen (87) widersprochen, der ausgeprägte Destruktionen am Skelettsystem auch bei Kindern gesehen hat. Die gleichen Beobachtungen

bei Kindern machten Permán (138), de Lange (99), Todd und Keidan (177) sowie Wood (189).

Die Knochenveränderungen treten während des Krankheitsverlaufes zunehmend in Erscheinung (141). Diese charakteristischen Abstufungen des Knochenbefalls teilte Forster (60) in 3 Stadien: Das 1. Stadium ist durch das Auftreten von Gaucher-Zellen im Knochenmark gekennzeichnet; auf den Knochenbefall zurückzuführende subjektive Beschwerden und röntgenologisch nachweisbare Skelettveränderungen fehlen. Die eigentliche Skelettform der Erkrankung (Stadium 2) liegt vor, wenn die zunehmende Gaucher-Zellen-Infiltration objektiv (röntgenologisch) nachweisbare Knochenveränderungen bedingt. Das 3. Stadium ist durch objektive Veränderungen und subjektive Beschwerden gekennzeichnet.

Dieser stufenweise Befall des Skelettes bei fast normaler Milz- und Lebergröße führt zur Verwechslung der ossären Form mit anderen Knochenerkrankungen. Die durch den Skelettbefall hervorgerufenen Symptome wurden als Lumbago, rheumatische Knochenschmerzen, tuberkulöse Coxitis (141), Osteomyelitis mit Sequesterbildung (34, 163) und Tumormetastasen (154, 176) fehlgedeutet.

Als Ursache der multilokulären Knochenzerstörung wird von Pick (141) die Infiltration der Markräume durch Gaucher-Zellen angesehen. Demgegenüber vertreten Arkin und Schein (6) sowie James (84) die Ansicht, daß durch den Druck der

Gaucher-Zellen Verschlüsse der kleinen Arterien hervorgerufen werden, was zur aseptischen Knochennekrose führt. Das Periost bleibt nach den Feststellungen von Pick (141) frei. Nur Lewine und Solis-Cohin (102) beobachteten einen Fall, bei dem das subperiostale Gewebe von Gaucher-Zellen penetriert war.

Die Häufigkeit der an Ober- und Unterschenkelknochen anzutreffenden Knochenveränderungen haben wir bereits oben erwähnt. Bei den in Tabelle I zusammengestellten Fällen wurden 38mal Knochenläsionen angegeben, das sind in 26,8 %; 29mal bestand eine Verformung des distalen Femurdrittels, 20mal eine Veränderung im Bereich des Hüftgelenkes. 11 Patienten hatten sowohl Femurauftreibungen als auch Hüftgelenkdestruktionen.

Pathologische Frakturen bei der ossären Form des Morbus Gaucher sind keine Seltenheit. Erwähnt wurden bereits die Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper. Röhling (154) fand bei seinem Fall eine Spontanfraktur im proximalen Drittel des Schienbeines sowie eine Splitterfraktur des distalen Fibulaabschnittes. Thannhauser (176), Davies (37), Schein und Arkin (163) berichteten über Spontanfrakturen der Tibia, Zlotnick und Groen (192), Pick (141), Lewine und Solis-Cohin (102), Gordon (67), Melamed und Chester (119) über Spontanfrakturen des Humerus.

Besonders hinzuweisen ist auf die Möglichkeit des Überganges der hepatosplenomegalen Form des Morbus Gaucher in den ossären Typ der Erkrankung nach einer Splenektomie (37, 43, 87, 99, 141, 152, 192). Auf die sich hieraus ergebende relative Kontraindikation zur Splenektomie wird später (Kapitel L: Therapie) eingegangen werden.

7. Nervensystem

Eine Beteiligung des Cerebrospinal-Systems an der Speicherkrankheit wird sowohl beim Erwachsenen als auch beim Kind beobachtet. Es bestehen jedoch erheblich differente Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf, so daß es notwendig erscheint, die neurale Beteiligung beim Kinde der des Erwachsenen gegenüberzustellen.

a) Neurologische Symptome beim Kind

Giampalmo (65) fand, daß es außer der chronisch verlaufenden Form der Gaucher'schen Krankheit des Erwachsenen und Jugendlichen noch eine für das Kleinkind eigentümliche und sehr schnell tödlich endende Form gibt. Giampalmo (65) bezeichnet diesen Typ als "frühkindliche Form der Gaucher-Krankheit", Oberling und Wöringer (135) sprechen von dem "nervösen Syndrom bei der Gaucher-Krankheit des Säuglings" und de Lange (100) von der "malignen Form" der Gaucher-Krankheit. Nach Giampalmo (65) ist diese Form charakterisiert durch

1. eine generalisierte Ausbreitung und eine Beteiligung fast aller Organe,

2. ein besonderes neurologisches Syndrom, welches die dominierende klinische Erscheinung darstellt,
3. die fast immer fehlende Pigmentierung der Haut und das Fehlen der Pingueculae und
4. die fast immer fehlende thrombopenische hämorrhagische Diathese.

Dieses gewöhnlich schon im ersten Lebensjahr ausgebildete Syndrom wird begleitet durch einen Stillstand der geistigen Entwicklung, eine allgemeine und zunehmende muskuläre Hypertonie mit Opisthotonus und Trismus, zeitweiligen und später permanenten Strabismus convergens, Laryngospasmus, dyspnoeische und dysphagische Krisen, Erbrechen und zentrale Hyperthermie. Durch diese immer schwerer werdenden Symptome kommt das Kind in einen kachektischen Zustand. Das psychische Defizit erreicht den Grad einer ausgeprägten Idiotie. In diesem Stadium tritt der Tod gewöhnlich durch eine interkurrente Krankheit ein. Oberling und Wöringer (135) haben die nervale Symptomatologie unter den Syndromen vom pyramidalen Typ eingeordnet, während Meyer (122) von einem pseudobulbären Typ spricht. Giampalmo (65) fand, daß die neurologischen Erscheinungen pyramidale, extrapyramidale oder neurovegetative Züge besitzen können.

b) Neurologische Symptome beim Erwachsenen

Im Gegensatz zu dieser "frühkindlichen Form" der Gaucher'schen Krankheit kommt es beim Erwachsenentyp nicht zu neuro-

logischen Ausfallserscheinungen. Eine Ausnahme bildet der Fall von Krim et al. (96), bei dem epileptische petit-mal-Anfälle sowie eine Schizophrenie auftraten. Trotz des Fehlens klinisch manifester neurologischer Erscheinungen wurden beim Erwachsenen Gaucher-Zellen im Zentralnervensystem und in den Hirnhäuten nachgewiesen. Merklen, Hoerner und Warter (121) haben bei einem Erwachsenen Gaucher-Zellen in der Arachnoidea, der Pia mater sowie dem Plexus chorioideus gefunden; die Dura mater war frei. Teilum (173) konnte bei einer 50-jährigen Frau im Hypophysen-Hinterlappen, im Infundibulum und Hypothalamus Gaucher-Zellen nachweisen; er nahm an, daß sich diese von Mikrogliazellen ableiten. Speicherzellen im Hypophysenhinterlappen wurden auch von Morrison und Lanne (129) gefunden. Dietzel (41) glaubte, daß diese Gaucher-Zellen der Adventitia der Hirngefäße entstammen. Diese Fälle verliefen ohne neurologische Symptome.

8. Lunge

Bei Erwachsenen scheint im Gegensatz zu Kindern (4, 42, 64, 75, 133, 166, 191) eine Beteiligung der Lungen nur selten vorzuliegen und klinische Relevanz zu besitzen. Merkel, Waitz und Warter (120) berichten von einem Erwachsenen, in dessen Auswurf Gaucher-Zellen nachweisbar waren. Auf Grund dieser Feststellung sprachen diese Autoren von einer "pulmonalen Form" des Morbus Gaucher. Autoptisch fanden Appel und Markowitz (5) sowie Chang-Lo und Yam (27) Gaucher-Zellen-Infiltrate in der Lunge.

9. Nieren

Eine unmittelbare Beteiligung der Nieren an der Speicherkrankheit des Erwachsenen ist sehr selten (27). Nur Horsley, Baker und Apperly (80) fanden in den Nieren Zellen, die von Gaucher-Zellen nicht sicher zu unterscheiden waren.

Auswirkungen des Krankheitsprozesses auf die Nieren sind Folge von Kompressionserscheinungen durch den großen Milztumor. Die mittelbare Nierenbeteiligung äußert sich in Kaudalverlagerung der linken Niere, Druckatrophie (123) und hydronephrotischen Veränderungen (25, 191).

10. Nebennieren

Ein Befall der Nebennieren ist bei der adulten Form der Erkrankung nur gelegentlich zu beobachten (27, 192). Epstein (51) beobachtete autopsisch bei einem Erwachsenen mit Morbus Gaucher atrophische Nebennieren, was ihn veranlaßte, eine Unterfunktion der Nebennieren als Krankheitsursache anzunehmen.

Im Gegensatz zum Erwachsenen-Typ wurden bei der infantilen Form Gaucher-Zellen in der Zona retikularis (75) und im Mark (85) nachgewiesen.

11. Blut

Beim Morbus Gaucher werden eine Reihe von Blutveränderungen beobachtet, die sowohl die corpusculären als auch die plasmatischen Bestandteile betreffen. Keine dieser Veränderungen ist jedoch für diese Erkrankung pathognomonisch.

Die meisten Autoren bestreiten das Vorkommen von Gaucher-Zellen im peripheren Blut (176, 142). Eppinger (49), Guglielmo (74), Rozenszajn und Efrati (159) sowie Zlotnick und Groen (192) dagegen konnten vereinzelt Speicherzellen im strömenden Blut nachweisen. Über eine andauernde Ausschwemmung von Gaucher-Zellen ins Blut berichten Gött und Pexa (69), die bei einem Kranken im Verlauf mehrerer Jahre pro Objektträgerausstrich bis über 100 Gaucher-Zellen zählten. Diese Zellen waren in ihrer Morphologie identisch mit den Speicher-Zellen in Leber, Milz und Knochenmark.

a) Hämogramm

Ein relativ häufiges Symptom ist die Panzytopenie. Sie wird teils als Folge der Verdrängung des Knochenmarkes durch die Gaucher-Zellen angesehen, teils als Ausdruck einer sogenannten "splenogenen Markhemmung" gedeutet, worunter wir heute die Hypersplenie (45, 57) verstehen. Außer der Depression aller Zellbestandteile werden auch stärkergradige Verminderungen einzelner Zellelemente beobachtet.

Bei den von uns zusammengestellten 135 Fällen mit Morbus Gaucher (Tab. I) fand sich 91mal eine Anämie, 46mal eine Leukozytopenie und 77mal eine Thrombozytopenie. In der überwiegenden Zahl der Fälle lag eine hypochrome Anämie vor, ebenso die Trias von Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie.

aa. Erythrozyten

Der Grad der Anämie ist unterschiedlich, tritt aber mit zunehmender Krankheitsdauer stärker in den Vordergrund. Nach Thannhauser (176) handelt es sich um eine mikrozytäre Anämie mit Erythrozytenzahl zwischen 3 - 4 Millionen und Hämoglobinwerten um 8 g %. Eppinger (49) sowie Medoff und Bayrd (118) fanden ebenfalls mikrozytäre, hypochrome Anämien. Dagegen werden von Fienberg und Quigley (54) makrozytäre, normochrome Anämien beschrieben. Nach Wintrob (190) liegt beim Morbus Gaucher eine normochrome Anämie vor. Eine hämolytische Anämie wurde von Mandlebaum, Berger und Lederer (114) beobachtet. Krim et al. (96) stellten megaloblastäre Veränderungen fest.

Gelegentlich fällt die Erythrozytenzahl in der präterminalen Krankheitsphase auf extrem niedrige Werte ab. Bychowski (24) beschrieb einen Fall mit 0,65 Millionen Erythrozyten und 2,4 g % Hämoglobin. Bei den von Choisser und Montgomery (28) sowie Löwinger (107) mitgeteilten Krankheitsfällen lagen die Erythrozytenzahl zwischen 1 und 2 Millionen und die Hämoglobinwerte zwischen 20 % und 30 %.

Manchmal ist die Anämie Folge von Blutungen aufgrund einer thrombozytopenischen hämorrhagischen Diathese (28). Erythrophagie durch Gaucher-Zellen als Teilfaktor der Anämie haben Epstein (51), Fienberg und Quigley (54) und Mandlebaum (112) diskutiert.

ab. Leukozyten

Die Leukozytopenie ist Begleiterscheinung eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums (176). Graham und Blacklock (70) dagegen sehen in der Verminderung der Leukozytenzahl einen regelmäßigen Befund, der früh auftritt und im weiteren Krankheitsverlauf persistiert. Extrem niedrige Leukozytenzahlen (800 - 1500/cmm Blut) werden von Krim et al. (96), Medoff und Bayrd (118) und Schlagenhauer (164) mitgeteilt. Das Differentialblutbild zeigt manchmal eine Lymphozytopenie, seltener eine Granulozytopenie (49).

ac. Thrombozyten

Eine Verminderung der Thrombozytenzahl liegt nach Thannhauser (176) in der Mehrzahl der Fälle vor. Manifeste Hämorrhagien konnten aber nur bei der Hälfte der Kranken beobachtet werden. Bei einem Fall von Fischer (55) betrug die Thrombozytenzahl 1000. Bei 17 verwertbaren Fällen von Medoff und Bayrd (118) schwankte die Thrombozytenzahl zwischen 16000 und 196000 Zellen pro cmm Blut.

Einen Krankheitsfall mit thrombozytopenischer Purpura ohne Anämie und Leukozytopenie haben de Vries und Izak (40) mitgeteilt.

Als Folge der Thrombozytopenie kommt es zu Blutungen unterschiedlichster Lokalisation:

Intestinale Blutung und hämorrhagischer Ascites (113),

Hämaturie (26),

Menorrhagien (21),

gingivale Blutungen, Melaena (40),
Menstruationsblutungen von mehrwöchiger Dauer (128),
Hämoptoe (55) und
Hämopericard (188).

b) Sonstige Laboratoriumsbefunde

ba. Lipide i. S.

Untersuchungen des Blutes auf den Lipidgehalt ergaben meistens normale Befunde (176). Eine geringfügige Verminderung des Serumcholesterins fanden Welt, Rosenthal und Oppenheimer (188), eine starkgradige Erniedrigung wurde von Barchasch und Gurin (10) sowie Mandlebaum, Berger und Lederer (114) mitgeteilt. Bei dem Fall von Schäfer und Bäsler (162) waren die Gesamtlipide im Serum erhöht. Zusammenfassend ist aufgrund der Mitteilungen in der Literatur zu sagen, daß die Bestimmung der Blutlipide keinen diagnostischen Wert für das Vorliegen eines Morbus Gaucher besitzt.

bb. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und Serumproteine
Die BSG ist mäßig bis maximal beschleunigt. Bei dem Fall von Chung et al. (29) betrug die BSG in der 1. Stunde 135 mm n. W. Eine ähnlich ausgeprägte Beschleunigung der BSG fand sich bei einem Patienten von Danopoulos und Logothopoulos (36).

Die beim Morbus Gaucher festgestellten Serumeiweißveränderungen sind uncharakteristisch. Das Gesamteiweiß liegt teils im Normbereich (40, 54), teils wurde auch eine Verminderung (96, 129) oder eine Vermehrung des Gesamteiweißes im Serum (162) festgestellt. Vorkommende Dysproteinämien können in einer Hypalbuminämie oder einer Erhöhung der alpha- und gamma-Globulinfraktion bestehen (69, 162).

Die elektrophoretischen Befunde bei 16 Fällen von Morbus Gaucher, wie sie von Pratt, Estren und Kochwa (149) mitgeteilt wurden, ergaben in 3 Fällen eine geringgradige Erniedrigung der Albumine. Bei 3 Patienten stellten die Autoren eine leichtgradige und in 7 Fällen eine stärkergradige Erhöhung der gamma-Globulinfraktion (2,1 - 3,6 g %) fest. 3 der 16 Kranken hatten eine geringfügige Verminderung des Gesamteiweißes im Serum. Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline ergab in 10 Fällen eine Abweichung von der Norm, wobei in 4 Fällen ein monoclonales IgG vom Kappa-Typ nachzuweisen war.

bc. Enzyme

Typische Veränderungen der SGPT (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und der SGOT (Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase) sind beim Morbus Gaucher nicht bekannt. Demgegenüber besitzt die Bestimmung der sauren Phosphatase im Serum eine große Bedeutung (31).

1956 berichteten Tuchman, Suna und Carr (179) erstmals über ein Kollektiv von 8 Gaucher-Kranken mit teilweise starker

Erhöhung der sauren Phosphatase. Untersuchungen von Crocker und Landing (31) sowie von Czitober, Gründig und Schobel (35) bestätigten diese Befunde, wenngleich Crocker und Landing nur eine leichtgradige Erhöhung gefunden haben. Zum gleichen Ergebnis kamen Rozenszajn und Efrati (159) bei 5 von 6 Patienten; bei dem Fall mit normaler saurer Phosphatase war die Milz nicht tastbar, weshalb die genannten Autoren einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Fermentaktivität und der Proliferation der Gaucher-Zellen für möglich erachteten. Szilagyi, Cziráki und Rutkai (172) konnten eine Aktivitätssteigerung der sauren Phosphatase nicht nachweisen.

Die Untersuchungen von Tuchman, Goldstein und Glyman (181) zeigten ein unterschiedliches Verhalten der sauren Phosphatase der Erythrozyten und der Prostata sowie der sauren Phosphatase beim Morbus Gaucher. Während die saure Phosphatase der Erythrozyten und der Prostata durch Tartrat und Kupferionen gehemmt wird, ist die saure Phosphatase bei Morbus Gaucher durch Formaldehyd hemmbar, nicht dagegen durch L-Tartrat (31). Diese Autoren sehen daher in dem Nachweis der Formaldehyd-hemmbar sauren Phosphatase bei bestehender Hepatosplenomegalie ein differentialdiagnostisches Kriterium.

Czitober, Gründig und Schobel (35) konnten nicht nur im Serum von Gaucher-Kranken eine Vermehrung der sauren Phos-

phatase nachweisen, sondern auch in 72 % - 84 % der Gaucher-Zellen positive Enzymbefunde erheben. Die Konzentration der sauren Phosphatase war um das zehnfache gegenüber einer in gleicher Weise aufgearbeiteten Kontrollmilz gesteigert. Der zytochemische Nachweis der alkalischen Phosphatase in Gaucher-Zellen fiel stets negativ aus. Formaldehyd in geringer Konzentration erwies sich als starke Hemmsubstanz der sauren Phosphatase in den Gaucher-Zellen, demgegenüber war durch L-Tartrat auch in höherer Konzentration nur eine geringe Hemmung der intrazellulären Enzymaktivität zu erzielen; ebenso hatten Kupferionen nur einen geringen Einfluß auf die zytochemische Enzymreaktion. Auch Kahn (88) konnte eine deutliche Erhöhung der sauren Phosphatase in Gaucher-Zellen nachweisen bei negativer alkalischer Phosphatase.

Eine besondere diagnostische Bedeutung besitzt die Bestimmung der beta-Glucocerebrosidase-Aktivität in Leukozyten, deren Verminderung pathognomonisch für den Morbus Gaucher ist (13, 18).

bd. Gerinnungsstörungen

Auftretende Blutgerinnungsstörungen sind im wesentlichen Folge der Thrombozytopenie, auf deren pathogenetische Stellung wir an anderer Stelle bereits hingewiesen haben.

Unterschiedlich ausgeprägte Verlängerungen der Thromboplastinzeit, die sich auf Vitamin K-Applikation nicht

besserte, fanden Edlin, Kepler und Knabe (47) sowie Szilágyi, Cziráki und Rutkai (172), die außerdem eine Verminderung der Faktoren V und VII feststellten. Eine Verminderung der Faktoren V, VIII, IX und X wurde von Sawitsky und Boklan (161) mitgeteilt.

12. Knochenmark

Charakteristisch für den Morbus Gaucher ist der Nachweis sogenannter Gaucher-Zellen im Sternalpunktat. Die morphologischen Besonderheiten dieser Speicherzellen, die an anderer Stelle beschrieben werden (Kap. J 2), sind eindeutig, so daß eine Verwechslung mit Speicherzellen anderer Thesaurismosen nicht möglich ist (1, 176). Das Fehlen von Gaucher-Zellen im Sternalpunktat schließt die Erkrankung aber nicht sicher aus (10, 114, 143, 145, 172). Albrecht (1) fand bei einigen Fällen von chronischer myeloischer Leukämie Zellen, die gewisse Merkmale von Cerebrosid-Speicherzellen aufwiesen. Ähnliche Beobachtungen machten Rosner et al. (157) und Liaudet et al. (106).

Die übrigen Veränderungen im Knochenmark sind uncharakteristisch.

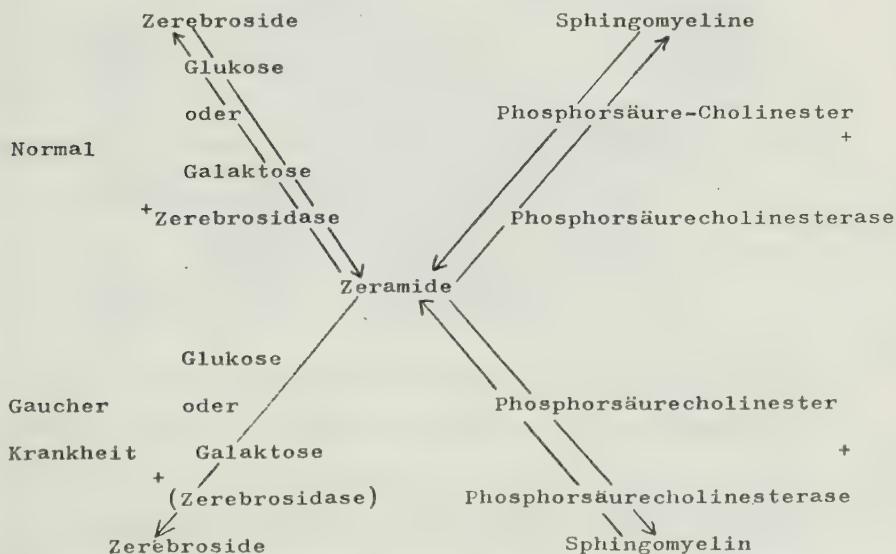
J. Pathogenese

Hinsichtlich der Pathogenese fanden drei Theorien Beachtung:

1. Pick (142) hielt den Morbus Gaucher für eine allgemeine Stoffwechselstörung. Die Cerebroside gelangen seiner Meinung nach über die Blutbahn in das retikulo-endotheliale System, wo sie in den Retikulum-Zellen und den Histiozyten abgelagert werden. Er betrachtete die Stoffwechselstörung als primäre Ursache und die Speicherung im retikulo-histiozytären System als sekundäre Folge. Dagegen spricht jedoch, daß im Blut keine Cerebroside nachgewiesen werden können.

2. Epstein (51) sieht die Ursache des Morbus Gaucher in einer endokrinen Stoffwechselstörung. Durch Unterfunktion der Nebennierenrinde sei das Angebot von Cholinphosphat innerhalb der Ganglien, Gliazellen und Nervenfasern vermindert, da nach seiner Theorie die Nebennierenrinde die Veresterung von Cholin mit Phosphorsäure reguliert. Durch das Minderangebot könne das Zeramid nicht zum Sphingomyelin aufgebaut werden. Die Zeramide, darunter besonders das Kerasin, werden von den Nervenzellen ins Blut abgegeben, von den histiozytären Speicherzellen aufgenommen und zum Cerebrosid aufgebaut. Der fehlende Nachweis von Kerasin im Serum ist seiner Ansicht nach auf eine sehr schnelle Rückresorption zurückzuführen. Da bei einigen Fällen von Morbus Gaucher Pigmentierungen und Nebennierenrindenatrophie gefunden wurden, hielt Epstein (51) seine Theorie bestätigt.
Aufgrund anderer Untersuchungsergebnisse ist die Nebennierenatrophie jedoch keineswegs pathognomonisch für den Morbus Gaucher.

3. Schlagenhauser (165) hielt die Krankheit für eine Systemerkrankung des lympho-hämo poetischen Systems. Thannhauser (176) vertritt einen ähnlichen Standpunkt. Er behauptet, daß es sich um eine intrazelluläre Stoffwechselstörung der Retikulumzellen handelt. Durch eine Störung im Auf- und Abbau der Zeramide soll es zu einer vermehrten Bildung und Speicherung kommen. Er wies nach, daß im Serum Gesunder und an Morbus Gaucher erkrankter Patienten keine Cerebroside gefunden werden. Zu der vermehrten Speicherung kommt es nach Thannhauser (176) durch eine Störung beim Abbau, da die degradierenden Enzyme des Cerebrosidstoffwechsels in ihrer Aktivität vermindert sind. Ottenstein et al. (136) nahmen an, daß auch die Bildung der Cerebroside vermehrt stattfindet.



Zeramidstoffwechsel bei Gesunden und bei Morbus Gaucher

Nachdem die Struktur der Gaucher-Substanz analysiert war (89, 91, 156), stellte sich die Frage nach der Ursache der Glucocerebrosid-Anhäufung in den Gaucher-Zellen. Prinzipiell waren zwei Möglichkeiten zu diskutieren:

1. die vermehrte Produktion und
2. ein verminderter Abbau.

Eine gesteigerte Neubildung konnte durch die Untersuchungen von Trams und Brady (178) ausgeschlossen werden. Dagegen zeigten die Studien von Brady und Mitarbeitern (18, 19, 20), daß ein gestörter Glucocerebrosid-Abbau infolge Mangel an Glucocerebrosidase vorliegt. Brady (18) stellte fest, daß die Cerebrosidase-Aktivität in den Milzen von Gaucher-Kranken durchschnittlich um 85 % niedriger liegt als bei Gesunden. Der Enzymmangel konnte auch in den Leukozyten der Patienten nachgewiesen werden (13, 18). Brady konnte außerdem zeigen, daß die Schwere des Enzymmangels bei Erwachsenen geringer ausgeprägt ist als bei Kindern, bei denen das Enzym in der Milz vollständig fehlt (18). Hierdurch erklärt sich möglicherweise das unterschiedliche Manifestationsalter und der differente Krankheitsverlauf (98).

1. Gaucher-Substanz

Mit der Aufklärung der "Gaucher-Substanz" haben sich mehrere Forschergruppen befaßt: Beumer (12), Epstein (50), Klenk (91), Lieb (103, 104, 105), Mandlebaum und Downey (112), Marchand (116), Mc Conell et al. (117), Ottenstein et al. (136), Polnowski (144), Trams und Brady (178), Uzman (184).

Klenk (91) konnte zeigen, daß das Glucocerebrosid aus Behen-säure, Glucose und Sphingosin aufgebaut ist. Rosenberg und Chergaff (156) gelang es, aus der Milz kristallisiertes Behenyl-Gluco-Cerebrosid zu isolieren.

2. Die Gaucher-Zelle

Die Ablagerung der Gaucher-Substanz in den Zellen des retikuloendothelialen Systems führt zu charakteristischen Zelltypen, die man als Gaucher-Zellen bezeichnet. Aufgrund des Nachweises dieser - im Knochenmark teils einzeln teils in Haufen liegenden - Speicherzellen (Abb. 3)

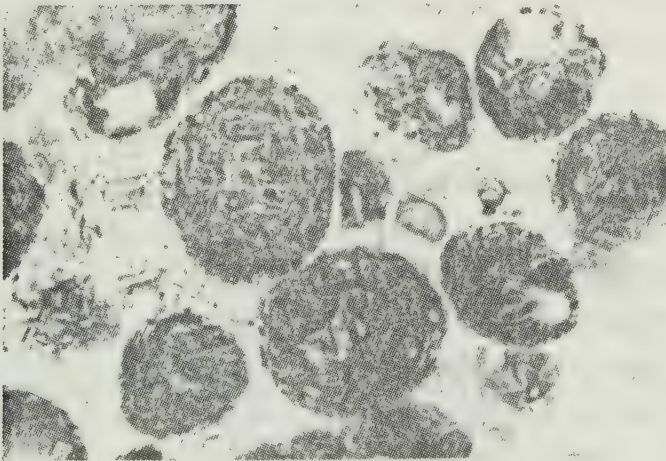


Abb. 3 (x) Überwiegend runde mit Gaucher-Substanz beladene Retikulumzellen der Milz. PAS-Färbung. Vergr. 800mal

ist es möglich, die Diagnose zu sichern. Es handelt sich um große, rundliche oder polygonale Zellen mit einem Durchmesser von ca. 20 bis 60 Micron (126, 155). Schlagenhauser

(165) konnte Gaucher-Zellen mit einem Durchmesser bis 112 Micron nachweisen. Neben den beschriebenen Formen kommen gelegentlich auch unscharf begrenzte Zellen mit pseudopodienartiger Ausziehung vor (143). In der panoptischen Färbung zeigt das Cytoplasma eine knittrig-wolkige Struktur (140), das nach Moeschlin (126) an "zerknittertes Seidenpapier" erinnert; Thannhauser (176) spricht von einer "Spinnennetz-Struktur". Das Cytoplasma ist nicht selten von grobtropfigen Vakuolen durchsetzt (4, 11, 50). In Abhängigkeit vom Reifungsgrad hat das Plasma ein unterschiedliches Aussehen; in jüngeren Zellen ist es basophil und granulär gezeichnet, in älteren Reifungsstufen erscheint es durch die zunehmende Speicherung fast farblos. Die Kern-Plasma-Relation ist zugunsten des Plasmas verschoben.

Lüdin (111) konnte polarisationsmikroskopisch im Cytoplasma doppelbrechende Schollen und Tropfen in wechselnder Zahl nachweisen. Die gleiche Beobachtung machte Bessis (11), der außerdem auch fibrilläre Strukturen feststellte. Missmahl und Kübler (125) weisen auf die doppelbrechende Eigenschaft der Fibrillen hin.

Die Zellkerne haben einen Durchmesser von 6 - 8 Micron (143); sie liegen meist zellwandständig. Die Form der Kerne ist rund, oval, kommaförmig oder unregelmäßig bizarr verästelt (143). Neben einkernigen kommen zwei- und vielkernige Gaucher-Zellen vor. Dubinskaja und Melnikowa-Raswedenkowa

(44) zählten 15 - 16, Mandlebaum (113) bis 21 Kerne in einer Zelle. Bei vielkernigen Gaucher-Zellen bilden diese teils ein Konglomerat (9), teils liegen sie rosettenartig randständig (44) wie bei den Langhans'schen Riesenzellen.

Bei der cytochemischen Untersuchung findet sich ein stark positiver Ausfall der sauren Phosphatase-Reaktion (31, 46, 38, 159). Die alkalische Phosphatase fehlt (35, 38) oder sie ist nur schwach positiv (159). Die PAS-Färbung ergibt eine positive Reaktion (46, 88, 111, 130, 159), was auf den Gehalt an Kerasin zurückzuführen ist.

K. Gravidität bei Morbus Gaucher

Die Frage der wechselseitigen Beeinflussung von Schwangerschaft und Morbus Gaucher ist in zahlreichen kasuistischen Mitteilungen diskutiert worden: Beyer und Raas (14), Bromberg et al. (21), Crone und Bergin (32), de Vries und Izak (40), Fischer und Reidbord (58), Groen (72), Hoja (79), Logan (108), Mühsam (132), Radman (147), Teton und Treadwell (174), Zehnder (191). Während die Mehrzahl der Autoren eine ungünstige Auswirkung auf die Schwangerschaft verneint, werden vereinzelt gegenteilige Ansichten vertreten (72, 132, 147).

Negative Auswirkungen könnten sich einmal aufgrund der intraabdominellen Raumforderung durch die mitunter erhebliche Hepato-Splenomegalie ergeben; zum anderen könnten Schwangerschaftskomplikationen durch den Hypersplenismus hervorgerufen

werden, insbesondere durch die Anämie und die thrombozytopenische Blutungsneigung.

Die von Groen (72) angenommene dominante Vererbung der Krankheit führt seiner Meinung nach in nachfolgenden Generationen gehäuft zu Aborten, Früh- und Totgeburten.

Eine Übersicht über die anglo-amerikanische Literatur zu diesem Problem wurde von Hoja (79) veröffentlicht: 18 Frauen mit Morbus Gaucher hatten insgesamt 42 Schwangerschaften; 2 Patientinnen waren 5-gebärende, 3 Frauen 4-gebärende. 8 Schwangerschaften endeten mit einem Abort, eine mit einer Totgeburt. In einem Fall führte die Schwangerschaft zum Tod der Graviden infolge der hämorrhagischen Diathese. Aufgrund seines Literaturstudiums und eines von ihm beobachteten Falles kam der Autor zu folgenden Ergebnissen:

1. Negative Wechselbeziehungen zwischen Schwangerschaft und Morbus Gaucher bestehen nicht.
2. Der Morbus Gaucher ist keine Indikation zur Interruptio.
3. Schwangerschaftskomplikationen infolge eines Hypersplismus können auch während der Schwangerschaft durch die Splenektomie günstig beeinflußt werden.

L. Therapie

Eine kausale Therapie der congenitalen Cerebrosidlipoidose ist nicht bekannt und erscheint im Hinblick auf die genetische Determination nicht möglich.

Ungeachtet dieser seit langem bekannten Tatsache wurden sowohl konservative als auch operative Behandlungsversuche unternommen.

1. Konservative Therapie

Nach konservativen Behandlungsversuchen in Gestalt einer vegetarischen Diät zur Verminderung der exogenen Lipidzufuhr (73) durch Gabe von Leberextrakten, Folsäure, Vitaminen und Eisenpräparaten (96, 114, 145) sowie von Glucocorticoiden (39) wurden vereinzelt Besserungen mitgeteilt. Diesen zumindest teilweise günstigen Therapieergebnissen stehen Berichte anderer Autoren gegenüber, die auf die Ineffektivität der genannten Maßnahmen hinweisen (172).

Die erzielten therapeutischen Fortschritte resultieren aus den Behandlungsmöglichkeiten von Infektionen, vor allem der Tuberkulose und der Anämie, die früher die wesentlichsten Todesursachen waren (193).

2. Operative Therapie

Unter dem Eindruck des klinischen Bildes, das durch einen mitunter monströsen Milztumor gekennzeichnet ist, erscheint es nicht verwunderlich, daß man schon sehr bald nach der Erstbeschreibung der Krankheit die Möglichkeit einer operativen Behandlung in Form der Splenektomie in Erwägung gezogen hat. Die Indikation zur Splenektomie bei Morbus Gaucher dürfte erstmals im Jahre 1896 von Picou und Ramound (x) bei

(x) loc. cit. Schlagenhauser (165)

einer 32-jährigen Frau gestellt worden sein. Die Anämie der Patientin wurde durch die Operation behoben.

Bereits 1914 berichteten Erdmann und Moorhead (52) über 10 Fälle von Splenektomie bei Gaucher-Kranken. Die genannten Autoren haben in ihrer Übersicht auf 2 Hauptindikationen zur Splenektomie hingewiesen:

1. Entfernung des Milztumors aus mechanischen Gründen,
2. Verbesserung der mit der Splenomegalie im Zusammenhang stehenden Blutveränderungen.

Im Prinzip müssen diese beiden Indikationen auch heute noch anerkannt werden, wenngleich sich unsere pathogenetischen Vorstellungen über den Hypersplenismus (45, 57) von der damaligen Auffassung unterscheiden.

Es ist verständlich, daß die intraabdominelle Raumforderung durch den Milztumor zu verminderter Nahrungsaufnahme und zur Verschlechterung des Kräfte- und Ernährungszustandes des Kranken führen muß. Die Exstirpation solcher Riesenmilzen beseitigt das die Nahrungsaufnahme einschränkende Völlegefühl, führt zum Anstieg des Körpergewichtes und zur Besserung des Allgemeinzustandes. So beobachteten Mandlebaum (113) einen Gewichtsanstieg von 15 kg innerhalb von 5 Wochen nach der Splenektomie, Santee (160) einen solchen von 10 kg in 6 Monaten. Weitere diesbezügliche Angaben sind in Tab. V aufgeführt.

Eine Übersicht über ein Kollektiv von 41 Gaucher-Kranken, bei denen die Splenektomie durchgeführt worden war, wurde von Fischer (55) veröffentlicht. In der überwiegenden Zahl stellte die Milzgröße und die damit im Zusammenhang stehenden intraabdominellen Verdrängungserscheinungen die Indikation zur Milzexstirpation dar. Nur einige der in dieser Arbeit zitierten Autoren glaubten, durch die Splenektomie ursächlich auf den Krankheitsprozeß einwirken zu können. Die postoperative Sterblichkeit infolge Schock, Pfortaderthrombose, Peritonitis, Embolie und Pneumonie betrug 20 %. 11 Kranken ging es 1 Jahr nach der Operation gut. Die Überlebenszeit betrug bis zu 13 Jahre. Bei 10 Patienten lag die Splenektomie weniger als 1 Jahr zurück; sie wurden von Fischer (55) in seiner Erfolgsstatistik nicht berücksichtigt. Nur bei 3 Überlebenden hatte die Splenektomie ein unbefriedigendes Ergebnis insofern, als das Allgemeinbefinden unverändert schlecht blieb und bei einem Kranken anhaltende Durchfälle auftraten.

Neben der Splenomegalie stellt der Hypersplenismus die 2. Hauptindikation zur Splenektomie dar, worauf neben Erdmann und Moorhead (52), Medoff und Bayrd (118) auch andere Autoren (67, 78, 108, 176) hingewiesen haben.

In Tabelle V sind 35 Fälle der Literatur und 2 selbst beobachtete Fälle aufgeführt, bei denen ein Hypersplenie-Syndrom die Hauptindikation zur Splenektomie darstellte.

Tabelle V: Effekt der Splenektomie bei Morbus Gaucher

Blutbild

Nr.	Autor	vor Splenektomie	nach Splenektomie	weitere Beobachtungen nach der Splenektomie
1	Mandlebaum (113)	hypochrome Anämie, Leukopenie	keine Besse- rung der Anämie, Leukozytose	Gewichtszunahme von 15 kg in 5 Wochen.
2	Mandlebaum (113)	hypochrome Anämie	Besserung der Anämie	Exitus let. 3 Wochen nach Splenektomie.
3	Cushing (29)	hypochrome Anämie, Thrombopenie	normal	Postoperativ keine zunehmenden Skelett- veränderungen.
4	Santee (160)	hypochrome Anämie, Leukopenie	Besserung der Anämie Normalisie- rung der Leu- kozytenzahl	Nach 6 Monaten 10 kg Gewichtszunahme. Keine Veränderung der Leber- größe.
5	Fischer (55)	Thrombopenie	normal	Exitus let. 5 Wochen nach Splenektomie.
6	Fischer (55)	hypochrome Anämie, Thrombopenie	normal	Zunahme der körperli- chen Leistungsfähig- keit.
7	Hunter (82)	Leukopenie, exzessive Thrombopenie	Leukopenie, hypochrome Anämie, Thrombozy- tenzahl normal	Aufhören der Blutungen und Bauchbeschwerden. Patientin überlebte die Operation 13 Jahre.
8	Dubinskaja (44)	Anämie, Thrombopenie	Anämie, Thrombozyten- zahl normal, Leukozytose	2 Jahre nach Operation Wohlbefinden.
9	Carling (26)	hyperchrome Anämie	normal	Rückgang der Hämoglo- binurie, die sich spä- ter in kleinen Attak- ken wiederholt.

Tabelle V

Blutbild

Nr.	Autor	vor Splenektomie	nach Splenektomie	weitere Beobachtungen nach der Splenektomie
10	Löwinger (107)	hypochrome Anämie, Leukopenie, Thrombopenie	keine Besserung	Exitus let.
11	Löwinger (107)	Anämie, Leukopenie, Thrombopenie	Besserung	Postoperative Gewicht- zunahme 6 kg.
12	Erf (53)	Leukopenie, Thrombopenie	normal	Rückgang des Nasen- blutens.
13	Melamed (119)	hypochrome Anämie, Thrombopenie	Anämie, Thrombopenie	Vergrößerung der Leber und der cervikalen, axillaren und inguina- len Lymphknoten. Spä- ter Rückgang d. Anämie.
14	Sherlock (177)	hypochrome Anämie	normal	Rückbildung der hä- morrhagischen Diathese.
15	Draznin (43)	hyperchrome Anämie, Leukopenie, Thrombopenie	normal	Nach 18 J. Destruktion der Femurköpfe, Coxa vara, Erlenmeyer-Kol- ben-Phänomen, Osteopo- rose d. Unterkiefer. Normale Entbindung. Rückbildung d. Lymph- knotenschwellungen.
16	Harangly (76)	Anämie	Anämie	Überlebenszeit mehr als 12 Jahre.
17	Eliott (48)	hyperchrome Anämie, Leukopenie, Thrombopenie	normal	Nach 1 Jahr beschwer- defrei.
18	Decker (39)	normochrome Anämie, Thrombopenie	normal	2 gesunde Kinder 5 Monate und 2 Jahre nach der Splenektomie.
19	Danopoulos (36)	hypochrome Anämie, Leukopenie, Thrombopenie	normal	Knochenschmerzen, Ver- größerung der Leber.

Tabelle V

Blutbild

Nr.	Autor	vor Splenektomie	nach Splenektomie	weitere Beobachtungen nach der Splenektomie
20	Medoff (118)	Thrombopenie, Anämie	normal	Verschmächtigung der Corticalis von Femur, Humerus und Radius. Exitus let. nach 14 Jahren.
21	Medoff (118)	Anämie	normal	Exitus let. nach 21 Jahren.
22	Medoff (118)	Anämie, Thrombopenie	normal	Osteoporose, Ver- schmächtigung der Cor- ticalis des Femur. Exitus let. nach 12 Jahren.
23	Medoff (118)	Thrombopenie	normal	Exitus let. nach 15 Jahren.
24	Medoff (118)	Anämie	Zunahme d. Anämie	Postoperativ Erlän- meyer-Kolben-Phäno- men. Exitus let. nach 3 Jahren.
25	Medoff (118)	Anämie, Thrombopenie	normal	Exitus let. nach 3 Jahren.
26	Medoff (118)	Anämie	normal	Exitus let. nach 17 Jahren.
27	Medoff (118)	Anämie, Leukopenie, Thrombopenie	normal	Postoperativ verstor- ben.
28	Medoff (118)	Anämie	Anämie, Leukozytose	Exitus let. nach 6 Jahren.
29	Dawe (38)	Thrombopenie	normal	
30	Dawe (38)	normochrome Anämie, Thrombopenie	normal	

Tabelle V

Blutbild

Nr.	Autor	vor Splenektomie	nach Splenektomie	weitere Beobachtungen nach der Splenektomie
31	de Vries (40)	Thrombopenie	normal	Normale Schwangerschaft und Entbindung, gesundes Kind.
32	Crone (32)	normochrome Anämie, Thrombopenie	normal	Schwangerschaft mit normaler Entbindung, gesundes Kind.
33	Crone (32)	normochrome Anämie, Thrombopenie	normal	Normale Entbindung, gesundes Kind.
34	Zlotnick (192)	Anämie	Besserung d. Anämie, erythroleu- kämisches Blutbild, Gaucher- Zellen im peripheren Blut	Pigmentierung der Haut, Pingueculae Osteoporose, Erlen- meyer-Kolben-Phänomen. Spontanfrakturen des Humerus und der Rip- pen. Exitus let. nach 14 Jahren an Leukämie.
35	Beyer (14)	hypochrome Anämie, Leukopenie, Thrombopenie	hypochrome Anämie	
36	Eigener Fall Ung., R.	normochrome Anämie, Leukozytose, Thrombopenie	keine Änderung	Exitus let. nach 4 Monaten: Niereninsuf- fizienz, abszedierende Pneumonie
37	Eigener Fall Wir., R.	normochrome Anämie, Leukopenie, Thrombopenie	normal	12 Jahre nach Splenek- tomie guter Allgemein- zustand. Keine Hepato- megalie und Skelett- veränderungen. Geringe Leukozytose mit patho- logischer Linksver- schiebung. Mittelgra- dige hyperchrome Anä- mie.

Bei 32 Patienten (87 %) bestand eine Anämie. 12 Kranke (32 %) hatten eine Leukopenie und 26mal (70 %) lag eine Thrombopenie vor. Zum Teil waren alle 3 Zellelemente des Blutes im Sinne einer Panzytopenie vermindert; teilweise war die Anämie mit einer Leuko- oder Thrombopenie vergesellschaftet; manchmal lag eine isolierte Zytopenie (Anämie oder Thrombopenie) vor.

Durch die Splenektomie konnte die Anämie bei 22 Kranken, das sind in 69 % der Fälle, gebessert oder völlig beseitigt werden; bei 9 Patienten (28 % der Fälle) blieb die Anämie unbeinflußt und einmal nahm die Anämie postoperativ zu.

Die Splenektomie führte bei 10 von 12 leukopenischen Patienten zur Normalisierung der Leukozytenzahl, das ist in 83 % der Fälle. In 3 Fällen mit normaler Leukozytenzahl kam es nach dem operativen Eingriff zu einer Vermehrung der Leukozyten über den Normbereich.

Durch die Milzexstirpation wurde auch die Thrombozytopenie günstig beeinflußt. In 89 % der Fälle kam es zur Normalisierung der Thrombozytenzahl.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund der Übersicht in Tabelle V, daß der beim Morbus Gaucher vorkommende Hypersplenismus durch die operative Entfernung des Milztumors in der überwiegenden Zahl der Fälle günstig zu beeinflussen ist. Darüber hinaus kann die Beseitigung der intraabdominellen Raumfor-

derung zur Besserung des Allgemeinzustandes und zum Anstieg des Körpergewichtes führen; die in einzelnen Fällen angegebene Gewichtszunahme lag zwischen 4,5 kg und 15 kg.

Trotz der positiven Auswirkungen der Splenektomie werden von einigen Autoren (92, 99, 141) Bedenken gegen diese Behandlungsmaßnahme geäußert. Insbesondere von Pick (141) wurde darauf hingewiesen, daß nach der Splenektomie vermehrt Knochensymptome auftreten. Die Ausschaltung der Milz als Speicher- und Ablagerungsstelle der Gaucher-Substanz führt nach seiner Ansicht zu einer verstärkten Ablagerung des Cerebrosids im Skelettsystem und zu konsekutiven Knochenveränderungen (94). Die Indikation zur Splenektomie beim Morbus Gaucher muß daher unter Berücksichtigung eines möglichen Umschlages in die ossäre Form der Krankheit gestellt werden. De Lange (99) beobachtete einen solchen Verlauf bei einer splenektomierten Gaucher-Kranken, deren nicht splenektomierte Schwester von ossären Komplikationen frei blieb.

M. Prognose

Die adulte Form des Morbus Gaucher hat einen chronischen bisweilen ultrachronischen Verlauf (140). Die längste Überlebenszeit mit 45 Jahren nach Diagnosestellung beobachteten Morrison und Lane (129). Schlagenhauser (165) erwähnte einen Patienten, der 36 Jahre nach Feststellung der Erkrankung starb. Der Fall von Zlotnick und Groen (171) überlebte die klinische Manifestation 29 Jahre.

Die Cerebrosidspeicherung selbst führt nicht zum Tode; der Exitus letalis ist vielmehr Folge anderer Begleiterscheinungen in Form granulozytopenischer Infektneigung und thrombozytopenischer hämorrhagischer Diathese. Ein Fall von Schlagenhauer (165) starb an einer eitrigen Cholangitis. Kraus (95) beobachtete als Todesursache Pneumonie und Pleuritiden, Barat (9) Lungentuberkulose, Pankreaszirrhose und Diabetes mellitus, Epstein (50) Pneumonie, eitrige Leptomeningitis sowie Lungen- und Peritoncaltuberkulose; ebenso fanden Mienzel (123), Choisser und Montgomery (28) eine tuberkulöse Peritonitis als Todesursache. Zlotnick und Groen (192) berichten von einer Pneumonie und Urämie als terminalem Krankheitsgeschehen.

III. Eigene Kasuistik

1. Patient Ung., R., männlich, geb. am 1. 11. 1897, verstorben
am 6. 7. 1966

Familienvorgeschichte:

Der Vater starb mit 76 Jahren nach einem Unfall, die 86-jährige Mutter an einem Gallenblasenleiden; sie litt außerdem an Herzbeschwerden und Venenentzündungen. Zwei Schwestern und zwei Brüder waren ebenso wie seine vier Kinder gesund. In der Familie waren Krebsleiden, Stoffwechselkrankheiten, Erkrankungen an Tuberkulose sowie Nerven- und Geisteskrankheiten nicht bekannt.

Eigene Vorgeschichte:

In der frühen Kindheit waren erwähnenswerte Krankheiten nicht aufgetreten. Mit 13 Jahren erkrankte er an Masern und im Alter von 16 Jahren an Diphtherie. Die körperliche und geistige Entwicklung verlief unauffällig. Von 1939 bis 1944 nahm er als Soldat am 2. Weltkrieg teil. 1945 erlitt er bei einem Unfall eine Unterschenkelfraktur links, die zu einer bleibenden Verkürzung des linken Beines führte. 1952 mußte nach einem Berufsunfall das linke Daumenendglied amputiert werden. Bis zu seinem 63. Lebensjahr fühlte sich der Patient voll leistungsfähig.

Im November 1961 hatte er morgens plötzlich über Kopfschmerzen, Schwindel und wiederholtes Erbrechen zu klagen. Dieser Beschwerdekomples klang nach einem Tag wieder ab, trat aber in wöchentlichen Abständen anfallsweise immer wieder auf. Während eines Vierteljahres nahm das Körpergewicht um 5 kg ab. Unter dem Verdacht auf einen zerebralen Krankheitsherd wurde der Patient im Februar 1962 in die Universitätsnervenklinik Mainz eingewiesen, wo aber eine neurologische Erkrankung ausgeschlossen werden konnte. Zur weiteren Abklärung des unklaren Krankheitsbildes wurde der Kranke an die Medizinische Universitätspoliklinik überwiesen.

Klinischer Untersuchungsbefund (15. 3. 1962):

64-jähriger, asthenischer Mann in reduziertem Kräfte- und Ernährungszustand; Körpergröße 167 cm, Körpergewicht 56 kg. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Ödeme. Vergrößerte periphere Lymphknoten nicht tastbar. Kopforgane unauffällig.

Am Augenhintergrund vermehrte Reflexzeichnung des arteriellen Netzhautgefäßsystems; angedeutete Kreuzungsphänomene als Symptom hypertotonischer, sklerotischer Gefäßveränderungen; sonstiger ophthalmologischer Untersuchungsbefund unauffällig. Schilddrüse nicht vergrößert. Über den Lungen sonorer Klopfeschall, vesikuläres Atemgeräusch. Lungen-Lebergrenze in Höhe der 7. Rippe; dorsobasale Lungengrenze in Höhe des 12. Brustwirbeldornfortsatzes. Herz perkutorisch und auskultatorisch ohne pathologische Veränderungen. Blutdruck: RR 200/100 mm Hg. Durch die weiche Bauchdecke war im linken Hypochondrium ein faustgroßer, wenig atemverschieblicher, leicht druckschmerzhafter, derber Tumor zu tasten mit deutlichem Lumbalkontakt bei bimanueller Palpation. Leber nicht vergrößert tastbar. Milz nicht sicher palpabel. Nierenlärm frei von Klopf- und Druckschmerz. Leistenhernie rechts. Prostata leicht vergrößert, Mittelfurche nicht verstrichen; Rektumschleimhaut palpatorisch unauffällig. Wirbelsäule klopf- und druckempfindlich. Gliedmaßen: Zustand nach Amputation des linken Daumenendgliedes; linkes Bein infolge der disloziert verheilten Unterschenkelfraktur um 2 cm verkürzt. Alle Gelenke aktiv und passiv frei beweglich. Neurologischer Untersuchungsbefund ohne Besonderheiten.

Röntgenuntersuchungen:

Thoraxdurchleuchtung und Aufnahme: Deutliche Veränderungen im Sinne eines Lungenemphysems; kein Anhalt für frischen infiltrativen Lungenprozeß; alte ausgedehnte, teilweise verkalkte spezifische Infektreste im rechten Spitzen-Obergeschoß; angedeutet aortal konfiguriertes Herz bei freiem Hinterherzraum; Aorta elongiert.

Ausscheidungsurogramm und translumbale Renovasographie: Linksseitiger nach medial und caudal glattbogig begrenzter Oberbauchtumor, der die linke Niere caudalwärts verdrängt; die Nierenkelche links sind durch den Tumor komprimiert. Zeitgerechte Kontrastmittelausscheidung beiderseits. Keine pathologischen Gefäßveränderungen an beiden Nieren. Arteria lienalis stark geschlängelt, schräg nach caudal zu dem tiefstehenden Milzpol verlaufend.

Magen-Darm-Passage und fraktionierte Dünndarmpassage: An Magen, Duodenum und Dünndarm kein Anhalt für ulzerösen oder tumorösen Prozeß; Rechtsverlagerung des Magens; Dünndarmschlingen und linksseitige Colonflexur caudalwärts verdrängt. Am Dünn- und Dickdarm keine Passagebehinderung. Großer rechtsseitiger Leistenbruch, der die terminale Ileumschlinge und Teile des Colon ascendens enthält.

Cholezyst-Cholangiogramm: Positives Cholezyst-Cholangiogramm ohne sicheren Nachweis von Konkrementen in der Gallenblase und den Gallengängen.

Milzszintigraphie mit ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten: Bei der Milzszintigraphie kam eine sehr stark vergrößerte Milz zur Darstellung mit homogener Speicherstruktur. Dem Flächeninhalt des Szintigramms von 225 cm^2 entspricht ein Milzgewicht von 1440 g (Abb. 4).

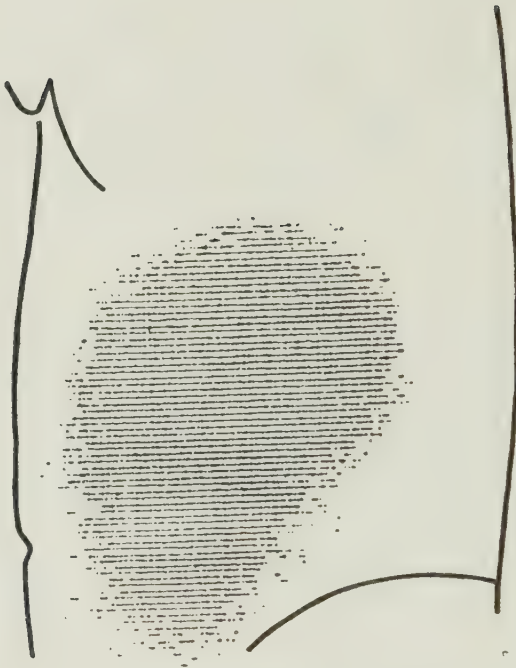


Abb. 4 Szintigraphie der Milz mit ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten. Angedeutete Körperkonturen: rechts Rücken, links Bauchwand mit Sternum, Rippenbogen und Nabel, unten Beckenkamm. Flächeninhalt des Szintigramms 225 cm^2 . Aufgrund der gleichmäßigen Verteilung der angereicherten Radioaktivität sind umschriebene Parenchymläsionen auszuschließen. Patient Ung., R.

Ergebnis der Blutuntersuchungen:

Hämogramm: Erythrozyten	5,1 Mill.
Hb	11,0 g %
HbE	27 pg
Leukozyten	16.800
Differentialblutbild: Stabkernige	2 %
Segmentkernige	90 %
Lymphozyten	6 %
Monozyten	2 %
Retikulozyten	5 ‰
Thrombozyten	415.000
Sternogramm: Gaucher-Zellen nicht nachweisbar.	
BSG	7/18 mm n. W.
Gesamteiweiß im Serum	6,5 g %
Elektrophoresediagramm:	
Albumine	52,9 rel. %
Alpha-1-Globuline	8,0 rel. %
Alpha-2-Globuline	13,1 rel. %
Beta-Globuline	11,5 rel. %
Gamma-Globuline	14,5 rel. %
Thromboplastinzeit	70 %
SGOT	16 Einheiten
SGPT	12 Einheiten
alkalische Phosphatase	9,3 Einheiten
Bilirubin	0,4 mg %
Bromthaleintest	0,0 Farbstoffretention
Rest-N	36,4 mg %
Gesamtlipide im Serum	650 mg %
Gesamtcholesterin im Serum	190 mg %

Urinstatus:

Eiweiß positiv

Esbach 6,8 ‰ (bei Kontrolle zwischen 1,7 ‰ und 3,2 ‰)

Zucker, Urobilin und Bilirubin negativ

Urobilinogen leicht vermehrt (1:10 positiv)

Sediment: ganz vereinzelt Erythrozyten, mehrere Leukozyten,
granulierte und hyaline Zylinder; spezifisches Gewicht
1018.

Leberblindpunktion (Pathologisches Institut der Universität Mainz, J. Nr. 2214/62): Der Leberpunktionszylinder weist große und polygonale Epithelien mit einem feinwabigen Zytoplasma auf, in dem sich herdförmig feine Fetttröpfchen im Sudanschnitt darstellen. Gelegentlich sind auch hydropische Verquellungen der Leberepithelien zu beobachten. Die Kupfferschen Sternzellen sind meist klein, spindelig, herdförmig etwas proliferiert. An keiner Stelle lassen sich sudanophile Substanzen oder grobbläsige Auftreibungen nachweisen, wie sie bei Morbus Gaucher auftreten können. Die Glissonschen Felder sind etwas verbreitert und enthalten vermehrt lymphozytäre Infiltrate. Die Berliner-Blau-Reaktion zeigt an einigen Stellen staubförmige Sideringranula.

Milzpunktion (Pathologisches Institut der Universität Mainz, J. Nr. 1877/62): Das Milzpunktat zeigt histologisch neben spärlichen Milzfollikeln im Bereich der roten Pulpa gelegene große, mit einem vakuolisierten Zytoplasma und einem kleinen pyknoti-

schen, zellrandständigen Kern versehene Zellen, die intensiv sudanpositive Substanzen gespeichert haben. Das morphologische Bild und das histochemische Verhalten ist typisch für den Morbus Gaucher.

Diagnose: Morbus Gaucher.

Nach Sicherung der Diagnose wurde als therapeutische Maßnahme die Splenektomie diskutiert, da der Patient zunehmend über abdominelle Beschwerden zu klagen hatte. Die Operation mußte jedoch wegen des schlechten Kräfte- und Ernährungszustandes des Kranken zurückgestellt werden. Zur Besserung des Allgemeinzustandes erfolgte eine Kurbehandlung in einem Stoffwechselsanatorium, durch die das erstrebte Ziel offenbar erreicht wurde.

2. stationäre Behandlung:

Am 11. Februar 1966 - vier Jahre nach der Erstuntersuchung und Diagnosestellung - kam der Patient wieder in unsere Behandlung. Er gab an, daß sich sein Befinden in der Zwischenzeit nicht wesentlich verändert habe; es bestehe immer noch eine allgemeine Leistungsschwäche. Anfang Februar seien plötzlich Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen im linken Mittelbauch aufgetreten, die in den Rücken ausstrahlten. Nach zwei Tagen hätten sich diese Beschwerden gebessert; jetzt klagte er über krampfartige Schmerzen auf der rechten Bauchseite, die in die rechte Leiste ausstrahlen. Eine Obstipation besteht seit drei Tagen. Der Appetit sei normal; Abneigung bestehe gegen Fleisch und fette Speisen.

Das Körpergewicht habe sich nicht verändert. Die Frage nach Miktionsbeschwerden wurde verneint.

Klinischer Untersuchungsbefund (11. 2. 1966):

68-jähriger, 167 cm großer und 52 kg schwerer Mann in reduziertem Kräftezustand. Haut fahlblaß, Schleimhäute schlecht durchblutet. Ödeme und vergrößerte periphere Lymphknoten nicht nachweisbar. Im Bereich der Kopforgane keine krankhaften Veränderungen. Über den Lungen hypersonorer Klopfeschall, leises Vesikuläratmen. Dorsobasale Lungengrenze in Höhe des 12. Brustwirbeldornfortsatzes, 1 QF atemverschiedlich. Herzgrenzen im Normbereich; Herztöne leise, rein; Herzrhythmus regelmäßig. Blutdruck: RR 145/80 mm Hg. Die linke Seite des Abdomens war gegenüber rechts durch eine extrem vergrößerte Milz vorgewölbt. Der Milztumor war von derber Konsistenz und reichte caudal bis zum Beckenkamm und nach rechts bis zur Medianlinie. Leber am Rippenbogen tastbar. Rechtes Nierenlager druckschmerzhaft. Doppelfaustgroße Leistenhernie rechts. Wirbelsäule ohne erkennbare Deformierungen. Gliedmaßen und Gelenke unauffällig, abgesehen von der Verkürzung des linken Beines um 2 cm als Folge einer dislociert verheilten Unterschenkelfraktur.

Röntgenuntersuchungen:

Die Thoraxübersichtsaufnahme zeigte beide Lungen frei von infiltrativen Veränderungen; das Herz war quer gelagert und linksbetont; Hinterherzraum nicht eingeengt; Aorta elongiert; Mediastinalschatten und Lungenhili unauffällig. Das Ausscheidungsurogramm ergab beidseits keine verwertbare Kontrastmittelausscheidung.

Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz mit ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten:

$T_{1/2}$ RHS-Clearance 2,3 min.; Anteil der Milzsequestration 85 %, $T_{1/2}$ der Milz-Clearance 2 min. Dem Flächeninhalt des Szintigramms von 340 cm^2 entspricht ein Milzgewicht von 2.800 g. Speicherungsdefekte waren nicht nachweisbar.

Die Blutuntersuchungen hatten folgende Ergebnisse:

Hämogramm: Erythrozyten	3,4 Mill.
Hb	9,7 g %
HbE	28 pg
Leukozyten	23.000

Differentialblutbild:

Myelozyten	1 %
Stabkernige	12 %
Segmentkernige	69 %
Basophile	2 %
Eosinophile	2 %
Lymphozyten	9 %
Monozyten	5 %
Retikulozyten	17 ‰
Thrombozyten	80.000

Sternogramm: (18. 2. 1966)

Plasmazellen	0,5 %
Makroblasten	0,5 %
basophile Normoblasten	10,0 %
polychromatische Normoblasten	19,5 %
oxyphile Normoblasten	26,0 %

Myeloblasten	11,0 %
Promyelozyten	12,0 %
Myelozyten	17,0 %
Metamyelozyten	18,0 %
Stabkernige	19,0 %
Segmentkernige	16,5 %
eosinophile Myelozyten	0,5 %
eosinophile Stabkernige	1,0 %
Lymphozyten	5,0 %

Beurteilung:

Knochenmarkausstriche von normaler Zelldichte.
Erythropoese deutlich gesteigert. In der Granulopoese fällt eine deutliche Linksverschiebung auf. In der Übersicht normale Anzahl von Megakaryozyten. Es finden sich ferner einige intakte Gaucher-Zellen, die teils zweikernig, teils mehrkernig sind. Aufgrund des Knochenmarkausstriches ist die Diagnose eines Morbus Gaucher zu bestätigen.

BSG	74/109 mm n. W.
Gesamteiweiß im Serum	6,5 g %
Elektrophorese: Albumine	57 rel. %
Alpha-1-Globuline	10 rel. %
Alpha-2-Globuline	8 rel. %
Beta-Globuline	11 rel. %
Gamma-Globuline	14 rel. %
Fibrinogen	667 mg %
SGOT	6 E.
SGPT	9 E.
alkalische Phosphatase	14 E.
Bilirubin i. S.	0,2 mg %
Harnstoff i. S.	196 mg %

Gesamtlipide i. S.	575 mg %
Gesamtcholesterin i. S.	203 mg %

Urinstatus:

Eiweiß schwach positiv

Zucker, Urobilin, Bilirubin negativ, Urobilinogen -/+.

Sediment: Viele Epithelien, vereinzelt Erythrozyten und Leukozyten, Urate; spezifisches Gewicht 1010.

Krankheitsverlauf:

Die bei der Erstuntersuchung im Jahre 1962 zu lösenden Probleme bei der Diagnosestellung bestanden

1. in der Organzuordnung des linksseitigen Abdominaltumors und
2. in der ätiologischen Abklärung dieser intraabdominellen Geschwulstbildung.

Aufgrund des Tastbefundes, insbesondere des nachweisbaren "Lumbalkontaktes" des Tumors bestand klinisch der Verdacht auf eine von der linken Niere ausgehende Geschwulstbildung, was jedoch durch das Ausscheidungsurogramm ausgeschlossen wurde. Mit der zur damaligen Zeit noch unkonventionellen Methode der Milzszintigraphie mit ⁵¹Chrom-markierten, wärmealterierten Erythrozyten konnte sehr schnell und ohne nennenswerte Beeinträchtigung des Patienten festgestellt werden, daß es sich bei dem Tumor um eine erheblich vergrößerte Milz handelte. Die Ätiologie der Splenomegalie war nur durch die Milzpunktion zu klären, bei der zytologisch und zytochemisch typische Gaucher-Zellen nachgewiesen wurden. Sowohl bei wiederholt durchgeführten Sternalpunktionen als auch in einem Leberpunktionszylinder waren Cerebrosid-Spei-

cherzellen nicht nachzuweisen. Eine in Erwägunggezogene Splenektomie zur Behebung der intraabdominellen Verdrängungserscheinungen mußte wegen des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten zurückgestellt werden.

Vier Jahre nach Diagnosestellung mußte der Kranke erneut stationär aufgenommen werden. Die 1962 aufgrund einer Milzpunktion gestellte Diagnose konnte jetzt durch den Nachweis von Gaucher-Zellen im Knochenmarkpunktat bestätigt werden. Der Milztumor hatte sich erheblich vergrößert, so daß sich die linke Seite des Abdomens deutlich vorwölbte. Das szintigraphisch ermittelte Milzgewicht betrug 2.800 g gegenüber 1.440 g im Jahre 1962. Die Splenomegalie, die bereits früher Beschwerden verursachte, war auch jetzt als Ursache der Klagen anzusehen. Das Hämogramm zeigte neben einer Anämie eine ausgeprägte Thrombozytopenie, die ätiologisch im Sinne eines Hypersplenismus zu deuten waren, wofür auch das Ergebnis der Milzfunktionsprüfung spricht. Die Leukozytenzahl betrug 23.000 Zellen pro mm³ Blut; im Differentialblutbild war eine unterschiedlich ausgeprägte Linksverschiebung der Granulopoese bis zu den Metamyelozyten nachzuweisen. Die aufgrund des erhöhten Harnstoffwertes anzunehmende Niereninsuffizienz wurde auf eine extrarenale Ursache im Sinne eines Flüssigkeitsdefizites zurückgeführt, da sich nach ausreichender oraler Flüssigkeitszufuhr die Retention zurückbildete.

Nachdem durch konservative Maßnahmen die Operationsfähigkeit des Patienten hergestellt war, wurde am 18. 3. 1966 in der Chir

gischen Universitätsklinik Mainz die Splenektomie durchgeführt. Operation und postoperativer Verlauf waren komplikationslos, so daß der Kranke bereits am 10. Tage post operationem in die Medizinische Klinik zurückverlegt werden konnte. Die Blutuntersuchungen zeigten erneut eine leichte Erhöhung der Harnstoffwerte im Serum bis maximal 129 mg %, die sich jetzt unter einer konservativen Behandlung nicht völlig normalisierten.

Die exstirpierte Milz hatte ein Gewicht von 2430 g; histologisch (Pathologisches Institut, Univers. Mainz; J. Nr. 2629/66) fand sich eine relative Verminderung und Atrophie der Follikel, die weit auseinandergedrängt sind; auch die Abstände der Trabekel waren erheblich vergrößert. In der roten Pulpa zeigten sich dichtzellige Proliferationen von Retikulumzellen, die z. T. in sog. Gaucher-Zellen umgewandelt waren, sowie massenhaft unterschiedlich ausgereifte Megakaryozyten. Weiterhin fand sich eine ausgeprägte Myelopoese - vorwiegend Myelozyten, aber auch Promyelozyten und Metamyelozyten - neben Erythropoeseherden aus Erythroblasten und Normoblasten. Die Faserfärbung ergab eine gering ausgeprägte Fibrose der roten Pulpa und die Eisenfärbung eine geringe Pigmentablagerung in den Retikulum- und Sinuswandzellen.

Im Leberkeilexcisat fand sich ein regelrechter Läppchenaufbau. Im etwas vermehrten periportalen Bindegewebe lagen vereinzelt geschwollene Makrophagen mit deutlich PAS-positivem Protoplasma, wobei es sich wahrscheinlich um Gaucher-Zellen handelte. Auch

die Kupffer'schen Sternzellen waren stellenweise in Speicherzellen umgewandelt. Am ausgeprägtesten waren herdförmige Proliferationen von Zellen der Erythropoese und Thrombozytopoese. Insgesamt bestand das Bild eines gering ausgebildeten Morbus Gaucher bei ausgeprägter extramedullärer Blutbildung.

Eine Übersicht über die prä- und postoperativen Blutkörperchenzählungen gibt Tab. VI.

Am 26. 5. 1966 wurde der Patient bei sehr gutem Allgemeinbefinden aus der stationären Behandlung entlassen. Nachdem er sich zunächst sehr wohlfühlte, trat nach zwei Wochen eine zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf; der Patient wurde abgeschlagen, müde und appetitlos; es traten Fieber und Durchfälle auf, so daß er am 23. 6. 1966 wieder stationär aufgenommen werden mußte.

Die klinische Untersuchung ergab Bronchialatmen über beiden Lungenunterfeldern. Der Leberrand war 4 QF unterhalb des rechten Rippenbogens zu tasten. Im Epigastrium bestand ein deutlicher Druckschmerz mit leichter Abwehrspannung. Die Operationsnarbe nach Splenektomie war reizlos verheilt. Röntgenologisch waren im linken Lungenunterlappen pneumonische Infiltrate neben einem kleinen Randwinkelerguß festzustellen. Die Niereninsuffizienz hatte zugenommen; die Harnstoffkonzentration im Serum betrug 208,6 mg %. Es bestand eine Proteinurie; im Urinsediment waren vereinzelte Leukozyten, Erythrozyten und hyaline Zylinder nach-

Datum	Erythroz. x 10 ⁶ /mm ³	Leukoz. x 10 ³ /mm ³	Thromboz. x 10 ³ /mm ³	Differentialblutbild in %									
				Myeloblasten	Promyelozyten	Myelozyten	Metamyelozyten	Stabkernige	Segmentkernige	Eosinophile	Basophile	Lymphozyten	Monozyten
15.3.62	5,1	16,8	415					2	90			6	2
2.4.62	5,5	16,1	473				1	10	79	3		4	3
11.4.62	5,2	11,6	313					4	83	3		7	3
11.2.66	3,4	23,0	80			1		12	69	2	2	9	5
12.3.66	3,6	18,7	95				1	7	80	2	1	6	3
(x) 18.3.66		40,6	214										
19.3.66	4,8	43,5	284			1	3	34	60			1	1
21.3.66	4,3	54,6	291				5	31	61				3
25.3.66	4,3	44,6	705					12	76	8		3	1
1.4.66		42,6	1025					22	72	2		2	2
12.4.66	3,9	35,2	1175					6	70	2		11	11
26.4.66	3,8	32,9	1850					7	86			7	
3.5.66	3,0	35,8	1367					9	76	4		11	
18.5.66	4,6	34,0	705					9	78	1		6	6
27.5.66	4,7	16,5	1102					12	78	3		1	6
8.6.66	3,9	35,3	1041				1	9	70	9		10	1
22.6.66	4,3	57,0	301			1	3	20	33			37	6
23.6.66	3,9	27,3	36	2		1	3	10	39	4		40	1

Tab. VI

(x) 6 Stunden nach Splenektomie

zuweisen. Das Hämogramm am Tag nach der stationären Einweisung hatte folgendes Ergebnis:

Erythrozyten	3,9 Mill.
Hb	11,7 g %
HbE	29 pg
Leukozyten	27.300

Differentialblutbild:

Myeloblasten	2 %
Myelozyten	1 %
Metamyelozyten	3 %
Stabkernige	10 %
Segmentkernige	39 %
Lymphozyten	40 %
Monozyten	1 %
Thrombozyten	36.000

Die Werte der GOT, GPT, alkalischen Phosphatase und des Bilirubins i. S. lagen im Normbereich.

Die terminale Krankheitsphase war durch eine schwere Pleuropneumonie geprägt; sie führte unter den Zeichen des Herz-Kreislaufversagens und eines Lungenödems am 6. 7. 1966, vier Monate nach der Splenektomie, zum Exitus letalis.

Bei der Obduktion (Pathologisches Institut der Universität Mainz, Sektion Nr. 512/66) waren folgende Befunde zu erheben:

1. Morbus Gaucher: Grobfleckige Cerebrosidspeicherung in der

Leber; schwefelgelbe, fein- bis grobfleckige Speicherherde unter dem parietalen Peritoneum und der Serosa des Colon sigmoides; verwaschene bis zierstecknadelkopfgroße gelbliche Herde in den Nierenrinden; kleinfleckige Cerebrosidspeicherung in den Nebennierenrinden.

2. Zustand nach Splenektomie mit ausgedehnten Verwachsungen im linken Oberbauch.
3. Multiple bis kirschgroße Cysten in beiden Nieren mit Verschmälerung der Nierenrinde; griesartige Konkremente in den Kelchen beider Nierenbecken. Einige kirschkerngroße Cysten in der Leber; Lipofuscinose der Leber.
4. Nodöse, z. T. calcifizierte, exulcerierte und pigmentierte Arteriosklerose der Aorta sowie der großen Hals-, Schlüsselbein- und Beckenarterien; ganz geringe nodöse Arteriosklerose der Hirnbasisarterien; Arteriosklerose der rechten Niere. Nodöse, im Ramus interventrikularis anterior stenosierende Coronarsklerose. Bis linsengroße Myokardschwien in der Hinterwand der linken Herzkammer.
5. Hernia scrotalis rechts mit einer Ileumschlinge im Bruchsack; Sigmadivertikulose.
6. Fibrinöse Pharyngitis; eitrige Tracheobronchitis; abscedierende Bronchopneumonie mit multiplen bis pflaumengroßen Abszessen in beiden Lungenunterlappen; schwere, über alle Lungenlappen ausgedehnte fibrinöse Pleuritis; Fibroserothorax beiderseits.

7. Allgemeine Anämie und Kachexie. Schlaffe Dilatation aller Herzhöhlen; erhebliches Lungenödem bei chronisch substantiellem Lungenemphysem.
8. Die neuropathologische Untersuchung ergab eine allgemeine Cerebralsklerose mit intracerebraler Hyalinose und disseminierten Ganglienzellveränderungen, die von der Auflösung der Nissl-Substanz bis zum vollkommenen Zelluntergang reichten. Sichere Hinweise auf eine Beteiligung des Hirngewebes an einer Cerebrosidspeicherung waren nicht festzustellen.

2. Patient Wir., R., weiblich, geb. am 8. 7. 1935

Familienvorgeschichte:

Der Vater starb im Alter von 55 Jahren an den Folgen eines Unfalles. Die 70-jährige Mutter leidet an Bluthochdruck. Zwei Schwestern und ein Bruder sowie die Tochter sind gesund. Stoffwechselkrankheiten, Erbleiden, Tuberkulose, Nerven- und Geisteskrankheiten sind in der Familie nicht bekannt.

Eigene Vorgeschichte:

Als Kind hatte sie Mumps, Masern, Keuchhusten und rezidivierende Anginen. Im Jahre 1960 gebär sie nach einem komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf ein gesundes Mädchen. 1961 wurde aufgrund klinischer Befunde und der im Sternalpunktat nachgewiesenen Speicherzellen die Diagnose Morbus Gaucher gestellt und im gleichen Jahr wegen eines Hypersplenismus der große Milztumor

exstirpiert. Nach der Operation fühlte sich die Patientin sehr wohl; sie konnte ihren Haushalt allein versorgen; nur schwere körperliche Arbeiten fielen ihr schwer. Im Frühjahr 1973 hatte sie über Infektanfälligkeit zu klagen. Bei einer hausärztlichen Untersuchung wurden von den Vorbefunden abweichende Blutbildveränderungen festgestellt; die Leukozytenzahl betrug $18.500/\text{mm}^3$ Blut und im Differentialblutbild fanden sich unreife Vorstufen der Granulopoese bis zu den Promyelozyten. Zur Abklärung dieses Befundes wurde die Patientin am 10. 9. 1973 an die Abteilung für Hämatologie an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz überwiesen.

Klinischer Untersuchungsbefund:

38-jährige, schlankwüchsige Frau in gutem Kräfte- und Ernährungszustand. Körpergröße 164 cm, Körpergewicht 61 kg. Haut intensiv sonnengebräunt. Schleimhäute blaß. Keine Ödeme nachweisbar. Links supraklavikulär ein erbsgroßer, indolenter, verschieblicher, derber Lymphknoten und in der rechten Axilla ein ca. bohngroßer Lymphknoten tastbar. Im Bereich der Kopforgane waren außer angedeuteten Pingueculae und hypertrophen Tonsillen keine krankhaften Veränderungen nachzuweisen. Lungen und Herz perkutorisch und auskultatorisch frei von pathologischen Veränderungen. Pulsfrequenz 92 Schl./min. Blutdruck: RR 110/75 mm Hg. Bauchdecken weich; linker Unterbauch druckempfindlich. Reizlose Narbe nach Splenektomie. Leber scharfrandig, ca. 2 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar; Dämpfungszone über der Leber 9 cm breit. Nierenlager beiderseits frei von Klopfeschmerz.

Alle Extremitäten frei und in physiologischem Umfang beweglich; Skelettdeformierungen klinisch nicht feststellbar.

Röntgenuntersuchungen:

Die Thoraxdurchleuchtung und Aufnahme ergab einen unauffälligen Herz-Lungen-Befund. Die Beckenübersichtsaufnahme zeigte regelrechte Skelettstrukturen. Auch an beiden Oberschenkeln waren, abgesehen von einer bohnen großen Kompaktansel im distalen Anteil des rechten Femur, keine krankhaften Skelettveränderungen nachweisbar. Ebenso ergab die Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule außer beginnenden uncarthrotischen Veränderungen im Bereich der Halswirbelsäule keinen Anhalt für einen destruierenden Knochenprozeß. Am Schädel skelett fanden sich keine sicheren Hinweise für pathologische Strukturen.

Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz mit ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten:

Während der Meßzeit kam es zu keiner Extraktion der wärmealterierten Erythrozyten aus dem Blut, was selbst für Splenektomierte völlig atypisch ist. Szintigraphisch bestanden keine Hinweise für eine Nebennilz.

Knochenszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -S-Kolloid:

Die Halbwertszeit der RNS-Clearance beträgt 3,5 min. Szintigraphisch war im Bereich beider Beckenschaukeln nahezu keine Aktivitätsanreicherung festzustellen; auch im Bereich beider Femurköpfe sowie in der proximalen Femurepiphyse keine Anreicherung des radioaktiven Kolloids.

Myelotomie (Abb. 5):

Histologisch erkennt man in dem vom linken Beckenkamm entnommenen Knochenzylinder Spongiosa und Knochenmark. Die Spongiosabälkchen sind schmal und liegen sehr weit auseinander. Zeichen eines gesteigerten Knochenumbaus sind nicht nachzuweisen. Im Knochenmark finden sich verhältnismäßig wenig Fettzellen und vermehrt kernhaltige Zellen. Unter den kernhaltigen sind Zellen einer normalen Hämapoese nur in ganz geringer Zahl nachzuweisen. Diese liegen teilweise perivaskulär, teilweise zwischen großen Zellen, die offenbar das Knochenmark infiltrieren. Zwischen diesen Infiltratzellen finden sich auch deutlich vermehrte Gewebsmastzellen sowie retikuläre Fasern. Die Zellen selbst haben große chromatinarme unregelmäßige Zellkerne, die in einem breiten Zytoplasma liegen, das sich schwach basophil anfärbt und unregelmäßige Aufhellungen bzw. Verdichtungen zeigt. Insgesamt handelt es sich um eine fast vollständige Verdrängung der Hämapoese durch proliferierte retikuläre Zellen mit feinvakuolärem Zytoplasma nach Art von Gaucher-Speicherzellen.

Ergebnisse der Blutuntersuchungen:

Hämogramm: Erythrozyten	3,0 Mill.
Hb	10,2 g %
HbE	34 pg
Leukozyten	15.500
Differentialblutbild:	
Promyelozyten	4 %
Myelozyten	4 %
Metamyelozyten	5 %
Stabkernige	7 %
Segmentkernige	27 %

Eosinophile	3 %
Basophile	1 %
Lymphozyten	42 %
Monozyten	7 %

Normoblasten	8 %
--------------	-----

Ausgeprägte Polychromasie, Jolly-Körper.

Retikulozyten	12 %
Thrombozyten	129.000

Index der alkalischen Leukozytenphosphatase-Aktivität	116
---	-----

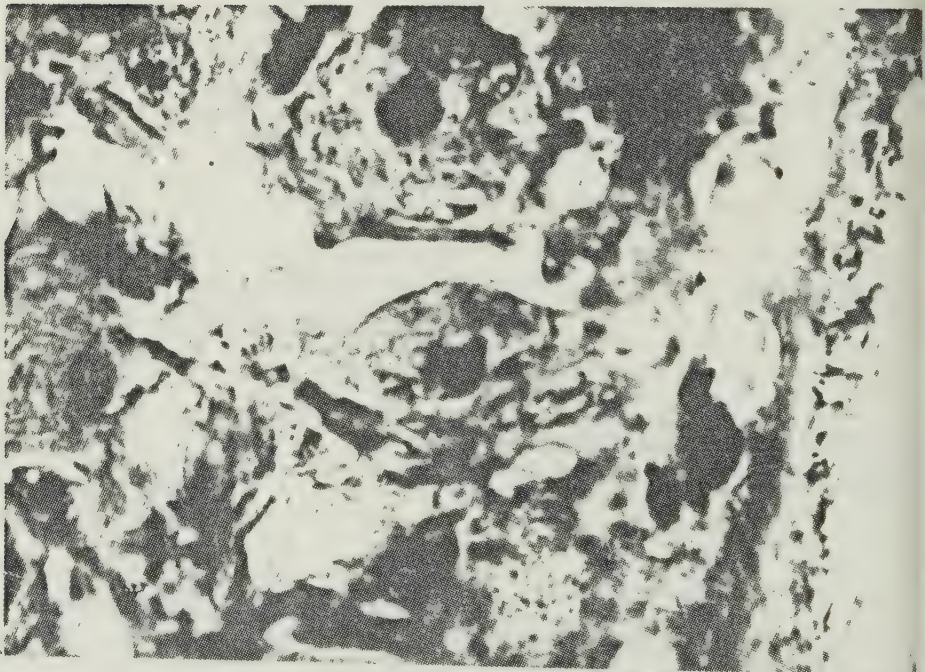


Abb. 5 Diffuse Infiltration des Knochenmarks durch Gaucher-Zellen mit weitgehender Verdrängung der Hämopoese. Rechts Knochenbälkchen mit zwei Osteoklasten. Myelotomie Pat. Wir., I Giemsa-Färbung; Vergr. 1000mal.

Sternogramm: Basophile Normoblasten	0,5 %
polychromatische Normoblasten	0,5 %
oxyphile Normoblasten	7,5 %

Myeloblasten	0,5 %
Promyelozyten	3,0 %
Myelozyten	3,5 %
Metamyelozyten	4,0 %
Stabkernige	2,5 %
Segmentkernige	22,5 %
basophile Granulozyten	1,0 %
eosinophile Granulozyten	4,0 %
Lymphozyten	41,5 %
Monozyten	9,0 %

Negakaryozyten vereinzelt nachweisbar

Beurteilung:

In den relativ zellarmen Markausstrichen sind mehrere Gaucher-Zellen zu erkennen. Bei der zytochemischen Färbung zeigen sie in der PAS-Färbung eine schwach positive Reaktion, in der Esterase-Färbung Stärkegrad 2 - 3. Neben der relativen Lympho- und Monozytose erscheinen alle drei blutbildenden Systeme deutlich reduziert. Insgesamt handelt es sich um ein hypoplastisches Mark bei Morbus Gaucher.

BSG

128/239 mm n. W.

Gesamteiweiß i. S.

8,5 g %

Elektrophorese: Albumine	46 rel. %
Alpha-1-Globuline	4 rel. %
Alpha-2-Globuline	7 rel. %
Beta-Globuline	11 rel. %
Gamma-Globuline	32 rel. %
SGOT	23 mU/ml
SGPT	21 mU/ml
alkalische Phosphatase	116 mU/ml
saure Phosphatase	16,80 mU/ml
Bilirubin	0,3 mg %
Serumeisen	113 gamma %
Kreatinin	0,8 mg %
Harnstoff	42 mg %
Harnsäure	4,1 mg %
Serumelektrolyte: Natrium	140 mval/l
Kalium	4,4 mval/l
Kalzium	5,0 mval/l
Chlor	101 mval/l
Gesamtcholesterin i. S.	208 mg %
Triglyceride i. S.	96 mg %
Urinstatus: pH sauer; Eiweiß und Zucker negativ. Addis-Zählung:	
Erythrozyten negativ, Leukozyten 1,5 Mill.	

Diagnose: Morbus Gaucher mit leukämoider Blutreaktion bei
Zustand nach Splenektomie.

Krankheitsverlauf:

Bei der 38-jährigen Frau war 1961 im Alter von 26 Jahren ein
Morbus Gaucher festgestellt worden. Im gleichen Jahr wurde die

Splenektomie durchgeführt, da der große Milztumor intraabdominelle Verdrängungserscheinungen verursachte und außerdem ein Hypersplenismus mit Anämie und Thrombozytopenie bestand. Milzexstirpation und postoperativer Krankheitsverlauf waren komplikationslos. Zwölf Jahre nach der Splenektomie (Sept. 1973) wurde bei subjektivem Wohlbefinden und gutem körperlichen Allgemeinzustand eine Leukozytose und eine pathologische Linksverschiebung festgestellt; gleichzeitig bestand eine mittelschwere hyperchrome Anämie und eine leichtgradige Thrombozytopenie. Bei einer Nachuntersuchung im April 1975 wurden die gleichen Blutbildveränderungen gefunden; die Befunde sind in Tab. VII zusammengestellt.

Datum	Erythro- z. x $10^6/\text{mm}^3$	Leuko- z. x $10^3/\text{mm}^3$	Thrombo- z. x $10^3/\text{mm}^3$	Differentialblutbild in %									
				Myeloblasten	Promyelozyten	Myelozyten	Metamyelozyten	Stabkernige	Segmentkernige	Eosinophile	Basophile	Lymphozyten	Monozyten
23.8.73	3,1	18,5			6	18	8	12	37	1	1	17	
10.9.73	3,0	15,5	129		4	4	5	7	27	3	1	42	7
14.9.73	2,9	12,5	130	2	5	10	6	18	50	5		16	3
9.4.75	3,0	15,1	138		2	3	5	5	45	3		30	7

Tab. VII

Der aufgrund des Hämogramms zu äußernde Verdacht auf eine chronische myeloische Leukämie konnte durch die eingehenden hämatologischen Untersuchungen nicht bestätigt werden; insbesondere spricht das Ergebnis der Sternalpunktion und der Myelotomie sowie der Index der alkalischen Leukozytenphosphatase gegen das Vorliegen einer chronischen Myelose bei gleichzeitig bestehendem Morbus Gaucher. Leukozytose und pathologische Linksverschiebung müssen daher im Sinne einer leukämoiden Reaktion als Folge der massiven Knochenmarkinfiltration durch Gaucher-Zellen gedeutet werden. Skelettdestruktionen waren nach der operativen Milzentfernung nicht aufgetreten; auch andere durch Glucocerebrosidablagerung bedingte Organläsionen bestanden nicht, sieht man von den diskreten Lymphknotenvergrößerungen und den angedeuteten Pingueculae ab.

IV. Diskussion und Zusammenfassung

Der Morbus Gaucher ist eine seltene Störung des Lipidstoffwechsels und die Beobachtung dieses Leidens im internistischen Krankengut des Universitäts-Klinikums Mainz stellt eine Rarität dar. Es lag daher nahe, zwei Krankheitsfälle, die in einer Zeitspanne von mehr als 10 Jahren untersucht und behandelt wurden, näher zu analysieren und die Befunde mit Fällen der Literatur (Tab. I) zu vergleichen.

Den beobachteten zwei Krankheitsfällen von Morbus Gaucher des Erwachsenen-Typs gemeinsam ist das sporadische Auftreten in einer zu diesem Leiden nicht disponierten Bevölkerung und die fehlende familiäre Belastung. Dieses Verhalten ist jedoch nicht ungewöhnlich. Auf die Möglichkeit des sporadischen Vorkommens der Cerebrosidthesauriose hat u. a. Groen (73) hingewiesen. Auch unsere Literaturanalyse in Tab. III zeigt, daß eine familiäre Häufung klinisch relevanter Krankheitsfälle nur in 58 % zu erwarten ist. Eine Ausnahme bilden Patienten jüdischer (aschkenazischer) Abstammung; bei diesen ist bei gegebener klinischer Symptomatologie eher an diese Stoffwechselstörung zu denken, da unter dieser Bevölkerungsgruppe der Morbus Gaucher häufiger auftritt. Von den Fällen der Tab. I sind 51 jüdischer Abstammung, das sind 38 % des Kollektivs. Bei den von uns beobachteten Krankheitsfällen ist eine durch Abstammung bedingte Belastung zu verneinen.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren unsere Patienten 64 Jahre (Pat. Ung., R.) bzw. 26 Jahre (Pat. Wir., R.) alt.

Vergleicht man das Manifestationsalter mit der in Abb. 1 dargestellten Altersverteilung des adulten Typs des Morbus Gaucher, so ist festzustellen, daß die 26-jährige Frau zu der Patientengruppe mit relativ früher Krankheitsmanifestation gehört, während der 64 Jahre alte Mann zu den Fällen mit spätem Auftreten von Krankheitssymptomen zu rechnen ist. Der außerordentlich große Altersunterschied zum Zeitpunkt des Auftretens relevanter Krankheitssymptome ist nach den Untersuchungsergebnissen von Brady (18) auf den quantitativ unterschiedlich ausgeprägten Mangel an Glucocerebrosidase zurückzuführen, wodurch auch der differente Krankheitsverlauf beim infantilen und adulten Typ des Morbus Gaucher erklärbar ist (9). Bei erwachsenen Kranken ist die Konzentration der Glucocerebrosidase in der Milz im Mittel um 85 % niedriger als bei Gesunden; beim Gaucher-kranken Kind dagegen fehlt das Enzym in der Milz völlig. Das unterschiedliche Manifestationsalter beim Erwachsenen - es schwankt bei den Fällen der Tab. I zwischen 17 Jahren und 79 Jahren - dürfte ebenfalls auf quantitativ unterschiedliche Glucocerebrosidase-Konzentrationen zurückzuführen sein. Untersuchungsergebnisse über diese Fragestellung werden in der Literatur nicht mitgeteilt.

Hinsichtlich der klinischen Symptomatologie - die klassischen Krankheitssymptome und ihre prozentuale Häufigkeit sind in der Tab. IV aufgeführt - müssen die von uns beobachteten Krankheitsfälle als monosymptomatische Erkrankungsformen bezeichnet werden, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Splenomegalie dominierende Krankheitssymptom war. Bei der

vielfältigen Ursache eines Milztumors war die ätiologische Abklärung der Splenomegalie in beiden Fällen nur aufgrund bioptischer Untersuchungen möglich. Während bei der jüngeren Patientin Gaucher-Zellen sowohl in der Milz als auch im Knochenmarkpunktat nachzuweisen waren, fanden sich bei dem 64-jährigen Mann Speicherzellen zunächst nur im Milzgewebe; erst 4 Jahre später konnten auch bei ihm krankheitstypische Zellen im Knochenmark festgestellt werden. Eine Lebervergrößerung, Skelettveränderungen oder typische Augensymptome, die zu den sehr häufigen Symptomen beim Morbus Gaucher zählen, lagen in beiden Fällen primär nicht vor, so daß auch bei subtiler Kenntnis der Krankheitssymptomatologie aufgrund des klinischen Befundes kaum der Verdacht auf eine Cerebrosidthesaurismose bestand. In keinem Fall wurde eine Bestimmung der sauren Phosphatase im Serum durchgeführt, die bei Fällen einer ätiologisch ungeklärten Splenomegalie eine richtungsweisende diagnostische Bedeutung besitzt (31). Die saure Phosphatase im Serum ist beim Morbus Gaucher fast regelmäßig mehr oder weniger stark erhöht (31, 35, 159, 179).

Während früher die Diagnose eines Morbus Gaucher ausschließlich aufgrund zytomorphologischer Kriterien (126, 140, 155, 176 u. a.) gestellt wurde, ist heute in dem qualitativen und quantitativen Nachweis der Glucocerebrosidase ein spezifischer biochemischer Parameter gegeben, der die Diagnosestellung ermöglicht (13, 18). Die Bestimmung der Glucocerebrosidase bei Blutsverwandten von Gaucher-Patienten könnte auch Aufschluß geben über latente Krankheitsfälle in einer Familie.

Der sichere Nachweis einer Splenomegalie war bis zur Einführung szintigraphischer Untersuchungsmethoden problematisch, wie es der Krankheitsfall des Patienten Ung., R. zeigt. Aufgrund des "Lumbalkontaktes" des linksseitigen Oberbauchtumors bestand in erster Linie der Verdacht auf einen Nierentumor. Die szintigraphische Darstellung der Milz mit ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten ermöglichte jedoch zweifelsfrei zu klären, daß es sich bei dem Patienten um einen Milztumor handelte. Die anfangs der 60er Jahre noch unkonventionelle Methode der Milzszintigraphie (56) ist zwischenzeitlich zu einer Routineuntersuchung geworden, die eine exakte Milzgrößenbestimmung intra vitam ermöglicht und die auch bei schwerkranken Patienten ohne wesentliche Beeinträchtigung durchgeführt werden kann. Dieses Untersuchungsverfahren, das beim gleichen Kranken wiederholt anwendbar ist, ermöglicht auch bei langfristigem Krankheitsverlauf die zunehmende Organvergrößerung zu erfassen. Bei der Untersuchung des Patienten Ung., R. fand sich im März 1962 ein Milzgewicht von 1440 g; im Jahre 1966 dagegen betrug das szintigraphisch ermittelte Milzgewicht 2800 g. Dieses Gewicht stimmt unter Berücksichtigung der methodischen Fehlerbreite mit dem Gewicht der extirpierten Milz überein.

Der Morbus Gaucher hat beim Erwachsenen einen chronischen Verlauf, der sich über mehrere Decenien erstrecken kann. Ein für die Prognose maßgeblicher Faktor scheint in der Entwicklung des Milztumors und den hierdurch ausgelösten Krankheitskomplikationen zu liegen. Therapeutisch wurde daher schon

bald nach der Erstbeschreibung der Erkrankung die operative Milzentfernung durchgeführt (52, 165). Die von Erdmann und Moorhead (52) genannten Indikationen zur Splenektomie beim Morbus Gaucher haben im Prinzip auch heute noch Gültigkeit. Durch die Entfernung der stark vergrößerten Milz wird das die Nahrungsaufnahme einschränkende Völlegefühl beseitigt, was postoperativ zum Anstieg des Körpergewichtes führt; Einzelangaben hierüber sind in Tab. V aufgeführt.

Die zweite Indikation zur Milzextirpation ist der Hypersplenismus, worauf zahlreiche Autoren (52, 67, 78, 108, 118, 176) hingewiesen haben. In der Tab. V sind 37 Fälle von Splenektomie bei Morbus Gaucher aufgeführt. In der überwiegenden Zahl erbrachte die Operation ein positives Resultat. Die Anämie wurde in 69 % der Fälle völlig beseitigt oder gebessert; eine präoperative Leukopenie wurde in 83 % behoben und in 89 % der Fälle mit Thrombozytopenie normalisierte sich die Thrombozytenzahl nach der Entfernung des Milztumors.

Den günstigen Auswirkungen der Splenektomie auf den Hypersplenismus steht postoperativ die Gefahr der vermehrten Cerebrosidablagerung im Skelett gegenüber, wodurch vermehrt Knochensymptome auftreten können (92, 94, 99, 141). Diese potentielle Entwicklungstendenz, auf die insbesondere Pick (141) hingewiesen hat, stellt eine relative Kontraindikation zur Milzentfernung dar, die vor allem bei Patienten mit einer "ossären Form" (141) der Erkrankung beachtet werden muß.

Die Splenektomie bei unserem 64-jährigen Patienten, die insbesondere wegen der ausgeprägten intraabdominellen Verdrängungserscheinungen durchgeführt wurde, führte schon wenige Stunden nach der Operation zum Anstieg der Thrombozytenzahl von 95000 auf 214000/mm³ Blut und in den folgenden Wochen zu einer Thrombozytose (Tab. VI). Die Leukozytenzahl erreichte mit maximal 57000 Zellen/mm³ Blut leukämische Werte, wobei zunächst in der postoperativen und später in der präterminalen Krankheitsphase das Differentialblutbild eine leukämoide Linksverschiebung erkennen ließ. Im Hinblick auf die vier Monate nach der Splenektomie zum Exitus letalis führende abszedierende Pneumonie läßt sich nicht entscheiden, ob die leukämoide Reaktion der Granulopoese nur eine reaktive Linksverschiebung darstellt oder ob sie im Sinne einer pathologischen Linksverschiebung infolge einer zunehmenden Knochenmarkinfiltration durch Gaucher-Zellen gedeutet werden muß.

Bei unserer Patientin Wir., R. waren leukämische Blutbildveränderungen 12 Jahre nach der Splenektomie aufgetreten, so daß an eine chronische myeloische Leukämie zu denken war. Eine chronische Myelose, bei der man eine Hyperplasie der Myelopoese im Knochenmark erwartet, ist bei dieser Patientin jedoch nicht anzunehmen. Die Myelotomie ergab vielmehr eine fast völlige Verdrängung der Hämpoese durch Gaucher-Zellen, ohne daß bislang röntgenologisch nachweisbare Knochendestruktionen aufgetreten sind, was aber nur eine Zeitfrage sein dürfte.

Der Krankheitsverlauf der Patientin Wir., R. bestätigt die

in Bezug auf die Indikation zur Splenektomie getroffene Aussage: Die Splenektomie bei Morbus Gaucher kann die mit dem Milztumor in Zusammenhang stehenden Krankheitskomplikationen beheben; die postoperativ zunehmende Knochenmarkinfiltration durch Gaucher-Zellen stellt jedoch eine relative Kontraindikation zum operativen Vorgehen dar.

L i t e r a t u r

1. Albrecht, M.: "Gaucher-Zellen" bei chronisch myeloischer Leukämie.
Blut XIII: 169 (1966)
2. Allemann, R.: Zur Diagnose und Therapie gleichzeitiger Milz- und Nierenerkrankung (Morbus Gaucher und linksseitige hypoplastische Hydronephrose mit multiplen papillären Rindenadenomen).
Z. Urol. 25: 225 (1941)
3. Anderson, J. P.: Hereditary Gaucher's disease.
J. amer. med. Ass. 13: 979 (1933)
4. Antonow, A.: Zur pathologischen Anatomie der Gaucher-Krankheit.
Frankf. Z. Path. 41: 26 (1931)
5. Appel, M. F. and A. M. Markowitz: Massiv splenomegaly in Gaucher's disease.
J. amer. med. Ass. 217: 343 (1971)
6. Arkin, A. M. and A. J. Schein: Aseptic necrosis in Gaucher's disease.
J. Bone Jt Surg. 30-A: 631 (1948)
7. Aschoff, L.: Das Reticulo-endotheliale System.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 26: 76 (1924)
8. Atamer, M. A.: Blood disease.
Grune & Stratton, New York, 1963
9. Barat, I.: Zur Histopathologie der großzelligen Splenomegalie Typus Gaucher.
Folia haemat., Lpz. XXVI: 203 (1921)
10. Barchasch, P. A. und B. I. Gurin: Klinik und intravitale Erkennung des Morbus Gaucher.
Folia haemat., Lpz. 45: 43 (1931)
11. Bessis, M.: Reticuloses accompanied by disorders of lipid metabolism. Cytology of the blood and blood-forming organs.
Grune & Stratton, New York - London, 1956
12. Beumer, H.: Zur Chemie der Gauchersubstanz.
Klin. Wschr. 16: 758 (1928)
13. Beutler, E. and W. Kuhl: The diagnosis of the adult type of Gaucher's disease and its carrier state by demonstration of deficiency of beta-Glucosidase activity in peripheral blood leukocytes.
J. lab. clin. Med. 76: 747 (1970)

14. Beyer, K. und E. Raas: Morbus Gaucher mit splenopathischer Markhemmung beim Erwachsenen.
Wien. Z. inn. Med. 8: 327 (1962)
15. Block, M. and L. O. Jakobson: The histiogenesis and diagnosis of the osseous type of Gaucher's disease.
Acta haemat., Basel 3: 165 (1948)
16. Bloem, F., J. Groen and C. Postma: Gaucher's disease.
Quart. J. Med. 20: 517 (1936)
17. Bogaert van, L. et A. Frohlich: Un cas de maladie de Gaucher de l'adulte avec syndrome de Raynaud, pigmentation et rigidité extra-pyramidal aux membres inférieurs.
Ann. Méd. XIV: 57 (1939)
18. Brady, R. O.: Enzymatic abnormalities in disease of sphingolipid metabolism.
Clin. Chem. 13: 565 (1967)
19. Brady, R. O., A. E. Gal, J. N. Kanfer and R. M. Bradley: Metabolism of cerebroside.
J. biol. Chem. 240: 3766 (1965)
20. Brady, R. O., J. N. Kanfer, R. M. Bradley and D. Shapiro: Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase in Gaucher's disease.
J. clin. Invest. 45: 1112 (1966)
21. Bromberg, Y. M., R. Toaff and D. Diengott: Pregnancy and Gaucher's disease.
Brit. med. J. 3: 761 (1953)
22. Brunner, H.: Über das Vorkommen von Gaucher-Zellen im Felsenbein nebst Bemerkungen zur kausalen Genese der Otosklerose.
Z. Ohrenheilk. 22: 60 (1929)
23. Bürger, M.: Die Klinik der Lipoidosen.
In: Neue deutsche Klinik; Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin - Wien, 1934, Bd. 12
24. Bychowsky, Z.: Zur Kasuistik der heredofamiliären Splenomegalie.
Wien. klin. Wschr. 44: 1519 (1911)
25. Capper, A., H. Epstein and R. A. Schless: Gaucher's disease; report of a case with presentation of a table differentiating the lipid disturbances.
Amer. J. med. Sci. 188: 84 (1934)

26. Carling, E. R., H. Carlill and R. J. Pulvertaft: Splenectomy in Gaucher's disease with haemoglobinuria.
Proc. roy. Soc. Med. XXV: 361 (1932)
27. Chang-Lo, M. and L. T. Yam: Gaucher's disease.
Amer. J. med. Sci. 254: 303 (1967)
28. Choisser, R. M. and R. R. Montgomery: Gaucher's disease in a negro; report of case.
Amer. J. clin. Path. 19: 570 (1949)
29. Chung, H. L., K. Y. Chin, S. T. Kwan, H. C. Weng and C. T. Teng: Gaucher's disease: A report of the first case in China.
Clin. Med. 66: 119 (1948)
30. Clyde, J. and M. D. Dawe: Stellate inclusion bodies in plasma cell myeloma and in Gaucher's disease.
Amer. J. Path. 30: 871 (1954)
31. Crocker, A. C. and B. H. Landing: Phosphatase studies in Gaucher's disease.
Metabolism 9: 341 (1960)
32. Crone, R. I. and J. J. Bergin: Gaucher's disease in identical twins.
Ann. intern. Med. 49: 941 (1958)
33. Csapó, R. I. und K. Rak: Ein Fall von mit Splenektomie beeinflusster Gaucher-Krankheit bei einer Erwachsenen.
Z. ges. inn. Med. 19: 825 (1961)
34. Cushing, E. H. and A. P. Stout: Gaucher's disease with report of a case showing bone disintegration and joint involvement.
Arch. Surg. Chicago, 12: 539 (1926)
35. Czitober, H., E. Gründig und B. Schobel: Histochemische und biochemische Untersuchungen bei Morbus Gaucher.
Klin. Wschr. 42: 1179 (1964)
36. Danopoulos, C. und J. Logothetopoulos: Klinische und hämatologische Beobachtungen an zwei familiären Fällen der Gaucher'schen Krankheit.
Dtsch. Arch. klin. Med. 201: 79 (1954)
37. Davies, F. W. T.: Gaucher's disease in bone.
J. Bone Jt Surg. 34-B: 454 (1952)
38. Dawe, G. J.: Stellate inclusion bodies in plasma-cell myeloma and in Gaucher's disease.
Amer. J. Path. 30: 87 (1954)

39. Decker, B. and C. A. Whorter: Gaucher's disease in pregnancy; two case reports including observation on the effects adrenalsteroids.
Ann. intern. Med. 44: 1219 (1956)
40. DeVries, A. and G. Izak: Thrombocytopenic purpura without anemia and leukopenia in Gaucher's disease.
Blood 10: 1055 (1955)
41. Diezel, P. B.: Histochemische Untersuchungen an den Globoidzellen der familiären infantilen Sklerose vom Typus Knabe.
Virchows Arch. path. Anat. 327: 206 (1955)
42. Donat, R.: Die Beteiligung der Lunge beim Morbus Gaucher.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 78: 273 (1942)
43. Draznin, S. Z. and K. Singer: Legg-Perthes' Disease: A syndrom of many etiologies with clinical and roentgenographic finding in a case of Gaucher's disease.
J. Roentgenol. 60: 490 (1948)
44. Dubinskaja, B. und A. Malnikowa-Raswedenkowa: Morbus Gaucher in der UdSSR.
Virchows Arch. path. Anat. 279: 587 (1930)
45. Duesberg, R.: Die sogenannte Hypersplenie.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69: 816 (1963)
46. East, T. and L. H. Savin: A case of Gaucher's disease with biopsy of the typical pingueculae.
Brit. J. Ophthal. XXIV: 611 (1940)
47. Edlin, Ph. and E. Kepler: Gaucher's disease.
Gastroenterology 28: 120 (1955)
48. Elliot, J. F.: Gaucher's disease: A case complicated by pregnancy.
Canad. med. Ass. J. 66: 166 (1952)
49. Eppinger, H.: Die Klinik der Lipoidosen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 31: 51 (1938)
50. Epstein, E.: Beitrag zur Pathologie der Gaucher'schen Krankheit.
Virchows Arch. path. Anat. 253: 157 (1924)
51. Epstein, E.: Beitrag zur Pathologie der allgemeinen Lipoidosen.
Ergebn. allg. Path. path. Anat. 33: 280 (1937)
52. Erdmann, J. F. and J. J. Moorhead: Splenectomy for splenomegaly (Gaucher type).
Amer. J. Med. Sci. 147: 213 (1914)

53. Erf, L. A.: Studies of Gaucher's cells by supravital technique.
Amer. J. Med. Sci. 195: 144 (1938)
54. Fienberg, R. and G. E. Quigley: Osseus Gaucher's disease with
macrocytic normochromic anemia. Report of a case.
New Engl. J. Med. 234: 527 (1946)
55. Fischer, A. W.: Zur Pathologie und Chirurgie der Gaucher'schen
Krankheit. Indikation und Erfolgsaussichten der
Splenektomie.
Bruns Beitr. klin. Chir. 141: 290 (1927)
56. Fischer, J.: Die Milzszintigraphie.
Radiologe 5: 372 (1965)
57. Fischer, J.: Hypersplenie.
Internist 12: 176 (1971)
58. Fischer, E. R. and H. Reidhord: Gaucher's disease: Pathogenetic
considerations based on electromicroscopic and
histochemical observations.
Amer. J. Path. XLI: 679 (1962)
59. Fleischhacker, H.: Morbus Gaucher-Schlagenhauser (zerebrosid-
zellige Lipoidose).
In: Klinische Hämatologie; Verlag Wilhelm Mauderich,
Wien, 1948
60. Forster, R.: Morbus Gaucher, seine klinischen Formen und der
Gaucher-bedingte Kleinwuchs.
Dtsch. Arch. klin. Med. 188: 130 (1942)
61. Fried, K.: Gaucher's disease among the jews of Israel.
Bull. Res. Counc. Israel 7B: 213 (1958/59)
62. Fried, K.: Population study of chronic Gaucher's disease.
Isr. J. Med. Sci. 9: 1396 (1973)
63. Fried, K., E. Goldschmidt and Y. Matoth: Gaucher's disease
chronic adult type.
In: The genetics of Migrant and isolated popula-
tions; Ed. E. Goldschmidt; Williams & Wilkins Comp.
1962
64. Geddes, A. K. and S. Moore: Acute (infantile) Gaucher's disease
J. Pediat. 43: 61 (1953)
65. Giampalmo, S.: Über die Pathologie der Gaucher'schen Krankheit
im frühen Kindesalter (mit besonderer Berücksich-
tigung der neurologischen Form).
Acta paediat., Stockholm 37: 6 (1949)
66. Giampalmo, A.: Über die Pathologie der Lipoidosen.
Medizinische 18: 612 (1953)

67. Gordon, G. L.: Osseous Gaucher's disease; report of two cases in siblings.
Amer. J. Med. 8: 332 (1950)
68. Girgensohn, H., H. Kellner und H. Südhof: Angeborener Morbus Gaucher bei Erythroblastose und Gefäßverkalkung.
Klin. Wschr. 3/4: 57 (1954)
69. Gött, E. und H. Pexa: Über andauernde Ausschwenkung von Gaucher-Zellen ins Blut.
Acta haematol., Basel 31: 113 (1964)
70. Graham, S. and J. W. Blacklock: Gaucher's disease; a clinical and pathological study.
Arch. Dis. Childh. 2: 267 (1927)
71. Greenfield, G. B.: Bone changes in chronic adult Gaucher's disease.
Amer. J. Roentgenol. Radiumther. Nucl. Med. 110: 800 (1970)
72. Groen, J.: The hereditary mechanism of Gaucher's disease.
Blood 3: 1238 (1948)
73. Groen, J. and A. H. Carrer: Adult Gaucher's disease with special reference to the variations in its clinical course and the value of sternal puncture as an aid to diagnosis.
Blood 3: 1221 (1948)
74. Guglielmo, D. G.: La cellula di Gaucher nel sangue periferico.
Haematologica 12: 615 (1931)
75. Hamperl, H.: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Morbus Gaucher im Säuglingsalter.
Virchows Arch. path. Anat. 271: 147 (1929)
76. Harangly, L.: Über die Gefäßveränderungen in der wegen Gaucher'scher Krankheit entfernten Milz.
Acta med. Hung. 14: 189 (1949)
77. Herndon, C. N. and J. R. Bender: Gaucher's disease: Cases in five related negro-sibships.
Amer. J. hum. Genet. 1-2: 49 (1949/50)
78. Hoffmann, S. J. and I. M. Makler: Gaucher's disease: A review of the literature and report of a case diagnosed from section of an inguinal lymph gland.
Amer. J. Dis. Childh. 38: 775 (1929)
79. Hoja, W. A.: Gaucher's disease in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 79: 286 (1960)

80. Horsley, J. S., J. P. Baker and F. L. Apperly: Gaucher's disease of late onset with kidney involvement and huge spleen.
Amer. J. Med. Sci. 190: 511 (1935)
81. Hsia, D. Y., J. Neylor and J. A. Bigler: Gaucher's disease; report of two cases in father and son and review of the literature.
New Engl. J. Med. 261: 163 (1959)
82. Hunter, D. and W. Evans: Gaucher's disease thirteen years after splenectomy.
Proc. roy. Soc. Med. XXII: 224 (1929)
83. Inose, T., K. Inoue, S. Sawaizum und T. Matsucka: Beitrag zur Neuropathologie des Morbus Gaucher im Kindesalter.
Acta neuropath. 3: 297 (1964)
84. James, N. E.: Gaucher's disease; report of a case.
J. Bone Jt. Surg. 34-B: 464 (1952)
85. Jenny, E.: Beitrag zur Kenntnis der Varianten der Gaucher'schen und Niemann-Pick'schen Krankheit.
Inaug.-Diss., Basel, 1930
86. Jong de, J. und J. Siegenbeek van Heukelom: Beitrag zur Kenntnis der großzelligen Splenomegalie (Typus Gaucher).
Beitr. path. Anat. XLVIII: 598 (1910)
87. Junghagen, S.: Röntgenologische Skelettveränderungen bei Morbus Gaucher.
Acta radiol., Stockh. 5: 506 (1926)
88. Kahn, P.: Vergleichende zytochemische Untersuchungen an "Gaucher-Zellen" und phagozytierenden Retikulumzellen im Knochenmark von Gesunden.
Wien. klin. Wschr. 81: 416 (1969)
89. Kaiser, E. und E. Heinrich: Biochemie des Morbus Gaucher.
Wien. Klin. Wschr. 80: 257 (1968)
90. Kaufmann, E.: Lipoidzellige Splenohepatomegalie;
In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten;
Hrsg. J. Jadasson; Springer Verlag, Berlin 1933,
Bd. 4, Teil 2
91. Klenk, E.: Beiträge zur Chemie der Lipoidosen.
Zschr. Physiol. Chem. Leipzig. 267: 128 (1941)
92. Klercker, K. O.: Beitrag zur Kenntnis des Morbus Gaucher, besonders in klinischer Hinsicht.
Acta Paediat. Stockh. VI: 302 (1927)

93. Klima, R.: Gaucher-Schlagenhauser Splenomegalie.
Ergebn. ges. Med. 22: 76 (1937/38)
94. Klümper, A., M. Strey, W. Willing und B. Hohmanns:
Das Krankheitsbild des Morbus Gaucher mit
besonderer Berücksichtigung der ossären Form.
Fortschr. Röntgenstr. 109: 640 (1968)
95. Kraus, E. J.: Zur Kenntnis der Splenomegalie Gaucher, insbeson-
dere der Histogenese der großzelligen Wucherung.
Z. angew. Anat. 8: 186 (1920)
96. Krim, M., A. Sawitzky, D. Krohn and L. Meyer: Gaucher's disease
with megaloblastic bone marrow.
Arch. intern. Med. 87: 418 (1951)
97. Kveim, A.: Drei Fälle von Morbus Gaucher.
Acta der.-vener. 17: 500 (1937)
98. Landolt, R.: Biochemisch-Pathologische Aspekte der Sphingo-
lipoidosen.
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 24: 73 (1968)
99. Lange de, C.: Über Zeitfolge des Entstehens und über Heilungs-
tendenz der Skelettveränderungen beim Morbus Gaucher
sowie über das Erscheinen der typischen Pigmentation.
Ann. Paediat. Basel 152: 87 (1938)
100. Lange de, C.: Über die maligne Form der Gaucher'schen Krankheit.
Acta Paediat., Stockh. 27: 34 (1938)
101. Letterer, E.: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
der Lipoidosen. Die Gaucher-Krankheit.
Verh. dtsch. Ges. Path. 31: 44 (1938)
102. Lewine, S. and L. Solis-Cohin: Gaucher's disease.
Amer. J. Roentgenol. 50: 765 (1943)
103. Lieb, H.: Zerebrosidspeicherung bei Splenomegalie Typ Gaucher.
Z. Physiol. Chem. 104: 305 (1924)
104. Lieb, H.: Zerebrosidspeicherung bei Morbus Gaucher;
II. Mitteilung.
Z. Physiol. Chem. 107: 601 (1927)
105. Lieb, H. und M. Mladenovic: Zerebrosidspeicherung bei Morbus
Gaucher; III. Mitteilung.
Z. Physiol. Chem. 181: 208 (1929)
106. Liaudet, J., A. Schandelong et M. G. Huisse: Cellule de Gaucher,
histiocytes bleus et leucémie myeloïde chronique.
Nouv. Presse méd. 3: 1321 (1974)

107. Löwinger, S.: Die Bedeutung der Knochenmark- und Milzpunktion für die Diagnose des Morbus Gaucher.
Fol. haemat. Leipzig. 53: 126 (1935)
108. Logan, V. W.: The results of splenectomy in Gaucher's disease.
Surg. Gynec. Obstet. 72: 807 (1941)
109. Logan, W.: Adult Gaucher's disease complicated by thrombocytopenie and pregnancy.
J. Florida med. Ass. 40: 320 (1953)
110. Lorber, M.: The occurrence of intracellular iron in Gaucher's disease.
Ann. intern. Med. 53: 293 (1960)
111. Lüden, H.: Zur Cytologie des Morbus Gaucher.
Schweiz. med. Wschr. 41: 1117 (1950)
112. Mandlebaum, F. S. and H. Downey: The histo-pathology and biology of Gaucher's disease (Large Cell Splenomegaly).
Folia haemat., Lpz. XX: 141 (1916)
113. Mandlebaum, F. S.: Two cases of Gaucher's disease in adults. A Study of the histopathology, biology and chemical findings.
Amer. J. med. Sci. CLVII: 564 (1919)
114. Mandlebaum, H., L. Berger and M. Lederer: Gaucher's disease. A case with hemolytic anemia and marked thrombocytopenia; improvement after removal of spleen weighing 6822.
Ann. intern. Med. 16: 438 (1942)
115. Mai, H.: Chemische Untersuchung einer Gaucher-Milz.
Z. Kinderheilk. 55: 12 (1933)
116. Marchand, F.: Über sogenannte idiopathische Splenomegalie (Typus Gaucher).
Münch. med. Wschr. 54: 1102 (1907)
117. McConnell, J. S., J. C. Forbes and F. L. Apperly: Note on chemical studies of Gaucher spleen.
Amer. J. med. Sci. CXCVII: 90 (1939)
118. Medoff, A. S. and E. D. Bayrd: Gaucher's disease in 29 cases: Hematologic complications and effect of splenectomy.
Ann. intrn. Med. 40: 418 (1954)
119. Melamed, S. and W. Chester: Osseous form of Gaucher's disease.
Arch. intern. Med. 61: 798 (1938)

20. Merklen, P., R. Waitz et J. Warter: Maladie de Gaucher, diagnostique par la puncture de la rate, Lésions vertebrales étendues.
Ann. Méd. 33: 97 (1933)
21. Merklen, P., G. Hoerner et J. Warter: A propos d'un cas de maladie de Gaucher chez l'adulte.
Sang 10: 789 (1936)
22. Meyer, R.: Syndrome neurologique et diagnostic clinique de la maladie de Gaucher du nourrisson.
Rev. franc. Pédiat. 8: 569 (1932)
23. Mienzel, K.: Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der Milzerkrankung.
Med. Klin. 26: 935 (1924)
24. Milch, H. and M. Pomeranz: Bone change in Gaucher's splenomegaly.
Ann. Surg. LXXXIX: 552 (1929)
25. Missmahl, H. P. und Kübler: Polarisationsoptische Untersuchungen an Gaucherzellen.
Frankf. Z. Path. 71: 190 (1961)
26. Moeschlin, S.: Speicherkrankheiten der Milz; Morbus Gaucher; die Milzpunktion.
Benno Schwabe Verlag, Basel, 1947
27. Morgan, M. E.: Gaucher's disease without splenomegaly.
Lancet 2: 576 (1947)
28. Morrison, A. N., A. J. V. Swiller and M. Morrison: A splenomegalic (cryptic) Gaucher's disease.
Arch. intern. Med. 107: 163 (1961)
29. Morrison, A. N. and M. Lane: Gaucher's disease with ascites; a case report with autopsy findings.
Ann. intern. Med. 42: 1321 (1955)
30. Morrison, R. W. and M. H. Hack: Histochemical studies in Gaucher's disease.
Amer. J. Path. 25: 597 (1947)
31. Moseley, J. E.: Bone changes in hematologic disorders.
Grune & Stratton, New York - London, 1963
32. Mühsam, R.: Familiärer Morbus Gaucher.
Dtsch. med. Wschr. 14: 551 (1928)
33. Myers, B.: Gaucher's disease of the lungs.
Brit. med. J. 2: 8 (1937)

134. Naegeli, O.: Splenomegalie Typ Gaucher;
In: Lehrbuch der klinischen Hämatologie.
Springer Verlag, Berlin, 1923
135. Oberling, Ch. et P. Woringer: La maladie de Gaucher chez le
nourrisson.
Rev. franc. Pédiat. III: 475 (1927)
136. Ottenstein, B., G. Schmidt and S. Thannhauser: Studies con-
cerning the pathogenesis of Gaucher's disease.
Blood 3: 1250 (1948)
137. Pachman, J.: Chronic Gaucher's disease.
Amer. J. Dis. Child. 56: 258 (1938)
138. Perlman, H. H.: Chronic Gaucher's disease.
J. Pediat. 16: 191 (1940)
139. Petit, J. V. and E. M. Schleicher: "A typical" Gaucher's di-
sease.
Amer. J. clin. Path. 13: 260 (1943)
140. Pick, L.: Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen.
Ergebn. inn. Med: XXIX: 519 (1926)
141. Pick, L.: Die Skelettform (ossäre Form) des Morbus Gaucher.
Gustav Fischer Verlag, Jena 1927
142. Pick, L.: A classification of the disease of Lipoid metabolism
and Gaucher's disease.
Amer. J. Sci. 185: 453 (1933)
143. Pittaluga, G. und J. Rof: Beitrag zur Kenntnis des Morbus
Gaucher-Schlagenhauser.
Folia haemat., Lpz. 46: 299 (1932)
144. Polonovski, J.: Chémie biologique sur un glucoside lipide de
la rate.
Compt. rend. academ. sci. CCXV: 443 (1942)
145. Potter, E. B. and C. C. McRae: Gaucher's disease;
report of 2 cases with a remission in 1 following
administration of liver extract.
Amer. J. med. Sci. 185: 92 (1933)
146. Pratt, P. W., S. Estern and S. Kochwa: Immunglobulin
abnormalities in Gaucher's disease.
Blood 31: 633 (1968)
147. Radman, H. M.: Gaucher's disease complicating pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 75: 1267 (1958)

148. Redslob, E. et L. Gery: Localisation oculaires de la maladie de Gaucher.
Ann. Oculist. CLXIX: 865 (1932)
149. Reed, J. and M. C. Sosman: Gaucher's disease.
Radiology 38: 579 (1942)
150. Reich, C., M. Seife and B. J. Kessler: Gaucher's disease.
A review and discussion of twenty cases.
Medicine 30: 1 (1951)
151. Reiner, M., L. Tuchmann, H. Sobotka and D. Glick: The lipoids of the spleen and liver in various types of lipoidosis.
Biochem. J. XXVII: 2031 (1933)
152. Reiss, O. and K. Kato: Gaucher's disease. A clinical study with special reference to the roentgenography of bones.
Amer. J. Dis. Child. 43: 365 (1932)
153. Rettig, P.: Über Splenomegalie "Typus Gaucher".
Berliner klin. Wschr. 46: 2046 (1909)
154. Röhling, A.: Ein Fall von ossärem Morbus Gaucher.
Zbl. allg. path. Anat. 80: 353 (1943)
155. Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark.
Georg Thieme Verlag, Sttg., 1960
156. Rosenberg, A. and E. Chargaff: A reinvestigation of the cerebroside deposited in Gaucher's disease.
J. biol. Chem. 233: 1323 (1958)
157. Rosner, F., H. Dosik, St. S. Kaiser, St. L. Lee and A. N. Morrison: Gaucher cells in leukemia.
J. amer. med. Ass. 909: 935 (1969)
158. Rowland, R. S.: Gaucher's disease.
Oxford Medicine, IV, Part I, P. 124
Oxford Univ. Press, New York, 1929
159. Rozenszajn, L. and P. Efrati: Cytochemical and phase-contrast observation on Gaucher cell.
Acta haemat., Basel 25: 43 (1961)
160. Santee, H. E.: Gaucher's disease, with report of two cases brothers.
Ann. Surg. LXXXII: 707 (1927)
161. Sawitsky, A. and B. F. Boklan: Gaucher's disease and coagulation factors.
Ann. Intern. Med. 77: 150 (1972)

162. Schäfer, A. und R. Bäsler: Pathomorphogenese der Kerasinab-lagerung bei Morbus Gaucher.
Frankf. Z. Path. 75: 37 (1966)
163. Schein, A. J. and A. M. Arkin: Hip-joint involvement in Gaucher's disease.
J. Bone Jt Surg. 24-A: 396 (1942)
164. Schettler, G.: Genuine Lipoidstoffwechselkrankheiten.
In: Klinik der Gegenwart; Verlag Urban und Schwarzen-berg, München-Berlin, 1959, Bd. 9
165. Schlagenhauser, F.: Über meist familiär vorkommende histolo-gisch charakteristische Splenomegalie (Typ Gaucher).
Virchows Arch. path. Anat. 187: 125 (1907)
166. Seitz, H. und A. Stämmler: Morbus Gaucher beim Säugling.
Zbl. allg. path. Anat. 87: 396 (1951)
167. Sherlock, Sh. P. V. and J. R. Learmont: A aneurysma of the splenic artery with an account of an example compli-cating Gaucher's disease.
Brit. J. Surg. XXX: 151 (1942/43)
168. Snapper, I.: Gaucher's disease; medical clinics on bone disease.
Interscience publishers, New York, 1949, P 201
169. Snapper, I. and A. F. Goldberg: Gaucher's disease, presenting as widespread resorption of bone.
J. Mount Sinai Hosp., New York, 24: 1221 (1957)
170. Sokolowski, A.: Basophile kugelförmige Gebilde in Milzpunktaten im Verlauf des Morbus Gaucher und die Bedeutung des Sternumpunktates für die Diagnose dieser Erkrankung.
Folia haemt., Lpz. 46: 281 (1932)
171. Stransky, E. and D. F. Dauis-Lawas: Heredity in the infantile type of Gaucher's disease.
Amer. J. Dis. Child. 78: 694 (1949)
172. Szilágyi, G., L. Cziráki und P. Rutkai: Gerinnungsstörungen und Kortisontherapie bei Gaucher'scher Krankheit.
Z. ges. inn. Med. 14: 648 (1963)
173. Teilum, G.: Die Gaucher'sche Krankheit mit der Beschreibung eines Falles, der Veränderungen in der Hypophyse und im Hypothalamus zeigte.
Acta med. scand. CXXVI: 170 (1944)
174. Teton, J. B. and N. C. Treadwell: Gaucher's disease in Preg-nancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 74: 1363 (1957)

175. Thaddea, S.: Die Speicherkrankheiten im Licht der Sternalpunktion.
Med. Klin. 10: 217 (1943)
176. Thannhauser, S.: Gaucher's disease (reticulare and histiocytic Cerebrosidosis).
In: Lipoidoses: Diseases of the cellular Lipid Metabolism.
Oxford Univ. Press, New York, 1950
177. Todd, R. and S. E. Keidan: Change in the head of the femur in children suffering from Gaucher's disease.
J. Bone Jt. Surg. 34-B: 447 (1952)
178. Trams, G. and R. O. Brady: Cerebroside synthesis in Gaucher's disease.
J. clin. Invest. 10: 1546 (1960)
179. Tuchman, L. R. and H. Suna: Elevation of serum acid phosphatase in Gaucher's disease.
J. Mount Sinai Hosp., New York 23: 227 (1956)
180. Tuchman, L. R. and M. Swick: High acid phosphatase level indicating Gaucher's disease in patient with prostatism.
J. amer. med. Ass. 164: 1034 (1957)
181. Tuchman, L. R., G. Goldstein and M. Clyman: Studies on nature of the increased serum acid phosphatase in Gaucher's disease.
Amer. J. Med. XXVII: 959 (1959)
182. Ueda, M.: Histochemical studies of Lipids.
I. Histochemical examination of Gaucher's disease.
Jy. J. med. Sci. 1: 117 (1952)
183. Ullrich, O.: Splenektomiefolgen beim Morbus Gaucher.
Z. Kinderheilk. 55: 1 (1933)
184. Uzman, L. L.: Polycerebrosides in Gaucher's disease.
Arch. path. 55: 181 (1953)
185. Uzman, L. L.: The lipoprotein of Gaucher's disease.
Arch. path. 51: 329 (1951)
186. Vaughan-Jackson, O. J.: Gaucher's disease with involvement of both hip joints.
J. Bone Jt Surg. 34-B: 460 (1952)
187. Wechsler, H. F.: Gaucher's disease. Associated with multiple telengeectases in an elderly woman.
N. Y. State J. Med. XL: 133 (1940)

188. Welt, S., N. Rosenthal and B. S. Oppenheimer: Gaucher's splenomegaly with especial reference to skeletal changes.
J. amer. Med. 92: 637 (1929)
189. Wood, H. L. C.: Gaucher's disease with pseudo-coxalgia.
J. Bone Jt. Surg. 34.B: 426 (1952)
190. Wintrobe, M. M.: Gaucher's disease.
In: Clinical hematology; Lea & Febiger, Philadelphia, 1967
191. Zehnder, M.: Klinischer und chemischer Beitrag zum Studium des Morbus Gaucher.
Dtsch. Z. Chir. 250: (1938)
192. Zlotnick, A. and J. J. Groen: Observations on a patient with Gaucher's disease.
Amer. J. Med. 30: 637 (1961)
193. Zöllner, N. und S. J. Thannhauser: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und Stoffwechselkrankheiten.
Thieme-Verlag, Sttg., 1957

Lebenslauf

Am 11. Oktober 1935 wurde ich als Sohn des Maurers Jacob Georgi und seiner Ehefrau Sophia, geborene Schahoud in Jesser (Syrien) geboren und evangelisch getauft.

In meinem Geburtsort besuchte ich von 1944 bis 1949 die Volksschule und bis 1953 die Mittelschule. Danach war ich Schüler des mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Latakia (Syrien), wo ich 1956 das Abitur bestand.

Im Jahre 1959 kam ich in die Bundesrepublik Deutschland und studierte vom Wintersemester 1959 an Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Hier bestand ich im Wintersemester 1961 das Physikum und im Wintersemester 1965 das medizinische Staatsexamen.

Meine zweijährige Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Hanau, an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz, an der Universitäts-Hautklinik Mainz und der Chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Dortmund-Mengede.

Nach meiner Approbation am 30. Juni 1968 war ich Assistent an der Chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Dortmund-Mengede. Von August 1970 bis Februar 1971 arbeitete ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des St. Hildegardis-Krankenhauses in Mainz, vom 1. März 1971 bis 31. Januar 1972 an der Chirurgischen Abteilung des Elisabeth-Stift-Krankenhauses in Darmstadt und vom 1. März 1972 bis 31. August 1972 an der Chirurgischen Abteilung des St. Elisabeth-Stiftes in Gelsenkirchen-Erle.

Seit dem 1. September 1972 bin ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Homburg v. d. H. tätig. Am 28. Oktober 1975 erhielt ich meine Anerkennung als Facharzt für Chirurgie.

